



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

# **CARACTERITZACIÓ DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL TRASTORN PER DÈFICIT D'ATENCIÓ I HIPERACTIVITAT EN L'EDAT ADULTA**

**VANESA RICHARTE FERNÀNDEZ**

Servei de Psiquiatria. Hospital Universitari Vall d'Hebron

Directors

**DR. JOSEP ANTONI RAMOS QUIROGA**

(Universitat Autònoma Barcelona)

**DRA. MARTA RIBASÉS HARO**

(Universitat Autònoma Barcelona)

Programa de Doctorat en Psiquiatria i Psicologia Clínica,  
Departament de Psiquiatria i de Medicina Legal, UAB.  
Barcelona, Juliol 2021



**DR. JOSEP ANTONI RAMOS QUIROGA**

(Universitat Autònoma de Barcelona)

**DRA. MARTA RIBASÉS HARO**

(Universitat Autònoma de Barcelona)

Declaren i confirmen que han supervisat la tesi doctoral titulada:

**CARACTERITZACIÓ DE LA MICROBIOTA  
INTESTINAL EN EL TRASTORN PER DÈFICIT  
D'ATENCIÓ I HIPERACTIVITAT EN L'EDAT ADULTA**

**SIGNATURES**

DIRECTORS:

Dr. Josep Antoni Ramos-Quiroga

Dra. Marta Ribasés Haro

DOCTORANDA:

**Vanesa Richarte Fernàndez**

Juliol 2021



A tu Ge,  
per estar sempre al meu costat.



*«Resiliència: Capacitat de l'individu per afrontar amb èxit una situació desfavorable o de risc, i per a recuperar-se, adaptar-se i desenvolupar-se positivament davant les circumstàncies adverses».*

Inicialment, no entrava dins dels meus plans fer un doctorat, per diferents motius que jo considerava de pes: dedicar gran part del meu temps a la pràctica clínica, les guàrdies, els meus fills, la meva família... Tot plegat, no em permetia poder imaginar com encabir el temps, l'esforç i la dedicació que requereix poder fer un treball d'aquesta mena.

Recordo perfectament com el Toni, des de l'any 2010, em repetia de forma cíclica que havia de fer la tesi, qualsevol article que publicàvem com a grup d'investigació el veia candidat a que el pogués presentar en el meu doctorat. Jo el deixava parlar, i l'escoltava «a mitges».

Finalment, l'any 2016 ens van concedir una beca FIS sobre TDAH i microbioma. Va ser llavors quan vaig optar per tirar endavant.

Des d'aquell dia fins avui, he pensat molts cops si la decisió va ser encertada, ja que ha estat molt complicat arribar fins aquí.

Una de les meves cançons preferides diu «la vida que ens hem perdut, simplement no existeix»...





## AGRAÏMENTS

Vull agrair de tot cor als pacients i «no pacients» que han participat de forma desinteressada en aquest treball de tesi doctoral. Gràcies a tots vosaltres podem fer petits passos en el món de la investigació. El reclutament de controls ha estat tot un repte, i tan els companys del Servei de Psiquiatria, com els familiars, amics i coneguts, van ser de gran ajuda en aquest propòsit. Us dono les gràcies.

Vull donar les gràcies als meus directors de tesi, la Marta i el Toni. Gràcies Marta per tot el teu esforç i implicació en aquest projecte, per convertir-te en poc temps en una experta en microbiota i donar-me l'oportunitat d'aprendre al teu costat. Gràcies pels moments tensos, pels intensos i sobretot, pels divertits, de tots ells n'hem sortit reforçades. Gràcies Toni per tot el teu suport, confiança i estima. Per donar-me l'oportunitat des del primer moment de formar part del teu equip, primer com a company, i actualment com a cap de servei. Gràcies a tots dos, per ajudar-me a créixer professionalment, i sobretot, com a persona.

Montse, gràcies per ser la meva amiga i companya, per poder compartir el dia a dia, i ventilar tant alegries com preocupacions.

Gràcies a la gent que ja no esteu a l'hospital, però que en el seu dia van ser part important, i que també sens dubte formeu part de la meva trajectòria: Begoña, Mariana, Yolanda i Cris. Gràcies Rosa per dir-me que sóc capaç de fer el que he fet, no sé si sempre he estat a l'alçada. Gràcies al Prof. Miquel Casas, pel seu tracte i per donar-me l'oportunitat en el seu dia de treballar a l'Hospital Vall d'Hebron.

Gràcies a tots els companys i companyes que formeu part del Servei de Psiquiatria. Gràcies Anna Beneria i Marta Valverde, per socorre'm en molts moments. Gràcies Christian i Estela, actuals

companys d'equip, Marta Quesada, Amanda, Natàlia, Gemma Nieva, Pol, Judit, Carolina, Raquel Ibarz, Jessica, Nuria Gómez, Gemma Espanyol, Laura Gisbert i Pepe Navarro. He agraït i gaudit dels vostres ànims i paraules de suport.

Gràcies a totes les companyes del laboratori i infermeria per la vostra excel·lent feina. Gràcies a l'Eva Calvo, Mariano, Marian i Joanfran per ajudar-me en el seu dia en el reclutament de la mostra.

Gràcies Felipe, pel nostres esmorzars i la bona sintonia. Gràcies a tots els residents passats, presents i futurs, pel que he après de vosaltres i de mi mateixa.

M'agradaria destacar en aquest últim temps el suport de la Júlia i el Miguel. Per tenir la capacitat d'entrar al meu despatx, distreure'm i fer-me riure. Us he sentit sincers i propers. Us trobo a faltar quan no hi sou.

A tu Lumi, per ensenyar-me a fer de psiquiatra i de mare a la vegada. Per passar de ser la meva adjunta a una millor amiga. No puc oblidar als meus grans amics de Sant Pau: Gràcies Santi i Mercè, per fer-me saber que compteu amb mi i jo amb vosaltres, per fer que desconnecti quan estem junts. Gràcies David, Clem i Javi, per acollir-me durant la residència, i pels moments viscuts. Vau ser vosaltres qui em va batejar com la «RESILIENT», quan jo encara no sabia el significat de la paraula. Avui sou part important de la meua vida. Gràcies a tota la resta de família Sant Pau.

Gràcies Ainhoa pel teu reforç positiu. Gràcies Bea i Maria, i a la resta de companyes de la Fundació Adana. Gràcies Neus per ajudar-me a posar fil a l'agulla, i empoderar-me una miqueta. Gràcies Susana per animar-me i interessar-te pel meu món particular.

A la meua mare una infinitat de gràcies, per haver cuidat dels meus tres fills millor que jo mateixa. Per tenir la capacitat de dir «tranquil·la, no pateixis» i jo creure't. Mai, per molt que faci, t'ho podré compensar.

Al meu germà, gràcies per ser-hi, per seguir-me quan t'explico les coses, i per riure plegats. Gràcies al meu pare, per tenir el do d'estar present sense estar-ho. Us estimo molt a tots tres.

Va més enllà d'un agraïment el que sento per la meva família de 5, de la qual tinc el plaer de forma part. Sens dubte, la principal fortalesa d'aquest treball i de la meva vida en general recau en vosaltres.

Gràcies als meus tres fills: Jana, Martí i Bruno. Gràcies a vosaltres he estat capaç de relativitzar tot plegat, i de donar valor a les coses que realment són importants. Els tres a la vostra manera em feu la mar de feliç. Sou el millor que he fet i faré mai.

Per últim, el meu principal agraïment és per a Gerard. Hem passat de ser uns nens a avui, tenint la capacitat de fer fàcil allò que a vegades no ho és tant. Mai et podré agrair la teva generositat i dedicació, ni la teva infinita paciència. Gràcies per entendre'm i estimar-me. Jo també t'estimo.

En resum, gràcies a tota la gent, família i amics que durant aquest temps heu estat al meu costat.



## RESUM

El trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat (TDAH) és un trastorn del neurodesenvolupament que presenta una etiologia complexa i és causat per la contribució de múltiples gens de susceptibilitat i factors ambientals. Recentment, diferents estudis han revelat alteracions en la composició de la microbiota intestinal en pacients amb trastorns del neurodesenvolupament. En aquest sentit, hi ha evidències de l'existència d'una diversitat microbiana intestinal diferencial, tant pel que fa a la composició bacteriana com en l'abundància relativa d'aquesta, en pacients TDAH comparat amb individus control. No obstant, els resultats fins ara han estat discordants. Aquesta heterogeneïtat podria explicar-se per diferents factors, com serien la mida reduïda de les mostres estudiades i que es centren principalment en població infantil i adolescent.

L'objectiu global del present treball de tesi doctoral ha estat el d'ampliar el coneixement sobre el TDAH en població adulta. En aquest sentit, els resultats dels estudis que conformen aquesta tesi doctoral aporten informació rellevant que permet, en primer lloc, avançar en el diagnòstic de l'adult amb TDAH i en segon lloc, estudiar nous biomarcadors, com és el cas de la microbiota intestinal en el TDAH.

El primer estudi determina que l'adaptació a l'espanyol de l'ADHD-RS en població adulta presenta unes adequades propietats psicomètriques, que justifiquen el seu ús com instrument diagnòstic del TDAH en l'adult. A la vegada, la nova proposta de puntuació en funció de la presentació clínica del TDAH ens permet detectar els pacients que presenten un TDAH amb una presentació

predominantment de manca d'atenció, que podrien no ser detectats amb altres instruments diagnòstics o amb punts de tall diferents.

La segona part d'aquest treball de tesi doctoral s'ha centrat en l'estudi de la relació existent entre la microbiota intestinal i el TDAH en població adulta. En aquest context, tres dels estudis que conformen la present tesi doctoral han pretès aportar nou coneixement sobre aquesta relació. L'estudi sobre la major caracterització de la microbiota intestinal en 100 adults amb TDAH i 100 individus control ha observat diferències en l'abundància relativa de diversos taxons microbians en comparació amb individus control. Aquests resultats estan amb consonància amb estudis realitzats amb població infantil, on també s'ha observat una correlació entre el TDAH i la composició bacteriana i/o abundància relativa de diferents taxons bacterians en comparació a individus control. Per altra banda, no s'ha detectat una correlació entre els gèneres que difereixen en abundància relativa entre els adults amb TDAH i els individus controls (*Anaerotaenia*, *Dialister*, *Gracilibacter* i *Megamonas*) i les puntuacions de les subescales de l'ADHD-RS.

Per últim, tenint en compte que els probiòtics poden revertir la composició de la microbiota intestinal, i modular la conducta a través de l'eix intestí-cervell; el quart treball realitza un disseny d'un assaig clínic amb un suplement probiòtic per a reduir els comportaments impulsius en pacients adults amb TDAH .

Aquests treballs en el seu conjunt, estimulen la línia de recerca sobre l'impacte de la microbiota intestinal en el desenvolupament del TDAH, així com sobre futurs tractaments.

# ÍNDIX DE CONTINGUTS

ABREVIATURES .....	19
INTRODUCCIÓ.....	23
1. Trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat en l'adult .....	23
1.1. Epidemiologia.....	23
1.2. Etiologia.....	25
1.2.1. Factors genètics .....	25
1.2.2. Factors ambientals .....	27
1.2.3. Factors neurobiològics .....	30
1.3. Característiques clíniques.....	32
1.4. Diagnòstic.....	34
1.4.1. Instruments d'avaluació diagnòstica del TDAH en l'adult. ....	38
1.5. Comorbiditat.....	45
1.5.1. Psiquiàtrica .....	45
1.5.2. Mèdica .....	49
1.6. Tractament.....	50
1.6.1. Farmacològic .....	50
1.6.2. No farmacològic.....	54
2. La microbiota intestinal i els probiòtics en el TDAH.....	58
2.1. Microbiota i microbioma .....	58
2.1.1. Microbiota intestinal .....	62
2.2. Eix intestí-cervell.....	66
2.3. Microbiota i Trastorns del neurodesenvolupament.....	70



2.3.1. Microbiota intestinal i TDAH .....	73
2.4. Probiòtics com a intervenció.....	80
<b>HIPÒTESIS I OBJECTIUS .....</b>	<b>87</b>
1. Hipòtesi 1 i objectius .....	87
2. Hipòtesi 2 i objectius .....	88
<b>RESULTATS</b>	
Estudi 1: «Validación al español de la ADHD Rating Scale (ADHD-RS) en adultos: relevancia de los subtipos clínicos».....	93
Estudi 2: «El eje intestino-cerebro en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad: papel de la microbiota».....	102
Estudi 3: «Gut microbiota signature in treatment-naïve attention deficit/hyperactivity disorder» .....	110
Estudi 4: «Treating impulsivity with probiotics in adults (PROBIA): study protocol of a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial» .....	136
<b>DISCUSSIÓ .....</b>	<b>153</b>
<b>PERSPECTIVES DE FUTUR .....</b>	<b>171</b>
<b>CONCLUSIONS.....</b>	<b>175</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>179</b>
<b>ANNEX .....</b>	<b>237</b>

# ABREVIATURES

---



## ABREVIATURES

<b>ACE</b>	ADHD child evaluation
<b>ACE+</b>	ADHD evaluation for adults
<b>ADHD-RS</b>	ADHD rating scale
<b>ADN</b>	Àcid desoxirribonucleic
<b>ASRS</b>	Adult self-report scale
<b>ASRS v1.1.</b>	Adult Self-Report Scale version 1.1
<b>ATEC</b>	Autism Treatment Evaluation Checklist
<b>CAADID</b>	Conners adult ADHD diagnostic interview for DSM-IV
<b>CAADID-I</b>	Conners adult ADHD diagnostic interview for DSM-IV part I
<b>CAADID-II</b>	Conners adult ADHD diagnostic interview for DSM-IV part II
<b>CAARS</b>	Conners adult ADHD rating scale
<b>CCA</b>	Còrtex cingulat anterior
<b>CIM</b>	Classificació internacional de les malalties
<b>CPF</b>	Còrtex prefrontal
<b>CNV</b>	Variants en número de còpies (Copy Number Variants)
<b>DIVA</b>	Diagnostic Interview for Adult ADHD
<b>DHA</b>	Àcid docosahexaenoic
<b>DM</b>	Diabetis Mellitus
<b>DRD1</b>	Receptor Dopamina D1
<b>DSM</b>	Diagnostic and statistical manual of mental disorders
<b>G × E</b>	Interacció Gen x ambient (gene-environment interaction)

<b>GWAS</b>	Estudis d'associació de genoma complet (Genome Wide Association Studies)
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Interferó gamma
<b>IL1</b>	Interleucina 1
<b>IL13</b>	Interleucina 13
<b>IL16</b>	Interleucina 16
<b>IMC</b>	Índex de massa corporal
<b>NICE</b>	National institute for health and clinical excellence
<b>OROS</b>	Osmotic-release oral system
<b>PGC</b>	Consorti de psiquiatria genòmica (Psychiatric Genomics Consortium)
<b>PROBIA</b>	Estudi «Tractament de l'impulsivitat en adults amb probiòtics»
<b>PUFA</b>	Àcid gras poliinsaturat omega-3
<b>SNC</b>	Sistema nerviós central
<b>SNA</b>	Sistema nerviós autònom
<b>SNPs</b>	Single nucleotide polymorphisms
<b>TCC</b>	Teràpia cognitiu-conductual
<b>TDAH</b>	Trastorn por dèficit d'atenció amb hiperactivitat
<b>TEA</b>	Trastorn de l'espectre autista
<b>TLP</b>	Trastorn límit de la personalitat
<b>TND</b>	Trastorn negativista-desafiant
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Factor de necrosi tumoral alfa
<b>WURS</b>	Wender Utah rating scale

# INTRODUCCIÓ

---



# INTRODUCCIÓ

## 1. Trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat en l'adult

### 1.1. Epidemiologia

El Trastorn per Dèficit d'Atenció amb Hiperactivitat (TDAH) és un trastorn del neurodesenvolupament que s'inicia a l'edat infantil i que es caracteritza per un patró persistent d'excessiva inatenció, hiperactivitat motora i impulsivitat que generen disfuncionalitat en dos o més àrees de la vida de l'individu (Asherson et al., 2016; Thapar & Cooper, 2016).

Els estudis metanalítics més recents estimen que entorn el 5,9% de la població infantil i juvenil compleix criteris diagnòstics de TDAH (Willcutt, 2012). La persistència dels símptomes en l'edat adulta es situa al voltant del 65% dels casos infantils, sent la prevalença en població adulta de 2,5-3,4% (Barbara Franke et al., 2018; Polanczyk et al., 2014). Aquesta menor prevalença en adults comparada amb població infantil és consistent amb una metanàlisi que mostra que al voltant d'un terç dels nens amb TDAH ja no tindran la mateixa intensitat de símptomes o disfuncionalitat a l'edat adulta (Faraone et al., 2006). Tot i que el consens no és complet, s'estima que un 15% dels individus diagnosticats de TDAH a la infantesa presentaran un fenotip de persistència total i compliran tots els criteris diagnòstics a l'edat adulta, mentre que si es consideren les formes de remissió parcial, amb persistència de símptomes incapacitants o dèficits funcionals, la persistència del trastorn s'eleva fins al 71% i el 65%, respectivament (Cortese & Coghill, 2018; Faraone et al., 2006; Kessler et al., 2006).

Actualment, s'estima que tot i que la majoria d'infants amb TDAH no presentaran la totalitat dels criteris diagnòstics a l'edat



adulta, en funció de l'evolució del trastorn i el grau de persistència dels símptomes i dèficits funcionals, es poden diferenciar tres manifestacions en l'adult: TDAH persistent, TDAH en remissió parcial i TDAH en remissió total (Agnew-Blais et al., 2016; Young & Gudjonsson, 2008).

Estudis poblacionals realitzats als Estats Units i Suècia han detectat un increment dels diagnòstics de TDAH reportats en els últims anys, malgrat no detectar-se un increment de la prevalença de TDAH en les últimes tres dècades. Aquest fet es degut a que les dades reportades provenen de registres administratius, i no representen la prevalença real del trastorn. Així, des de 1985 fins 2012 la prevalença de TDAH s'ha mantingut estable a nivell mundial, un cop controlats els biaixos metodològics. Tanmateix, es descriuen canvis en la pràctica clínica i un major accés al diagnòstic que deriva en una major detecció de casos que fins llavors no eren identificats. Estudis realitzats en poblacions similars i amb instruments d'avaluació equivalents també mostren una estabilitat en el temps tant en el nombre com en la intensitat dels símptomes reportats (Rydell et al., 2018; G. Xu et al., 2018). Concretament, una metanàlisi, amb 154 estudis i més d'un quart de milió de joves, un cop es controla la variable de la transculturalitat, no va trobar diferències significatives en la prevalença en els països d' Amèrica del Nord, Europa, Àsia, Àfrica, Amèrica del Sud i Oceania (Polanczyk, Willcutt, Salum, Kieling, & Rohde, 2014).

Pel que fa a la diferència entre gèneres, el TDAH es més comú en el sexe masculí, amb una proporció de 2,3 nens per cada nena en població infantil, i de 1,5 homes per cada dona en adults. La presentació predominantment inatenta, més freqüent en el sexe femení, podria retardar el diagnòstic al ser més difícil de detectar en comparació amb la presentació predominantment hiperactiva / impulsiva (Fayyad et al., 2017; Willcutt, 2012).

## 1.2. Etiologia

### 1.2.1. Factors genètics

El TDAH és un trastorn complex i heterogeni, assumint-ne un origen multifactorial; la qual cosa s'evidencia en la diversitat de perfils clínics, trajectòries de símptomes, patrons de comorbiditat i deficiències mostrades pel mateix pacient i entre pacients al llarg del temps (Luo et al., 2019). Els estudis familiars, d'adopció i de bessons han evidenciat que el TDAH és hereditari i té un fort component genètic (Faraone et al., 2019), amb una heretabilitat estimada del trastorn que es situa al voltant d'un 70-80% (Faraone et al., 2005; B Franke et al., 2011).

Respecte a l'arquitectura genètica del TDAH, s'han identificat diferents classes de variants genètiques associades al risc de desenvolupar el trastorn (B Franke et al., 2011; Thapar & Cooper, 2016). Per una banda, existeixen variants rares que es presenten amb una freqüència al·lèlica molt baixa a la població general, però que mostren una elevada penetrància. Aquestes habitualment donen lloc a malalties monogèniques d'herència mendeliana, i no semblen desenvolupar un paper massa important en la complexitat genètica del TDAH. Per altra banda, existeixen variants poc freqüents a la població i que presenten una penetrància intermitja, com és el cas de les variants en número de còpies (CNV, de l'anglès *copy number variants*), insercions i delecions (Hawi et al., 2015). Per últim, hi ha variants més comuns a la població (freqüència >1%) però que mostren una magnitud d'efectes baix, és a dir, que en rares ocasions condueixen a l'aparició d'un fenotip de forma aïllada. Aquestes variants corresponen principalment a polimorfismes de nucleòtid únic (SNP, de l'anglès *Single Nucleotid Polymorphism*), que conformen el 90% de la variabilitat genètica del genoma humà i que participen habitualment en els trastorns d'etiologia complexa com el TDAH. Es pot estimar l'heretabilitat explicada específicament per aquesta variació (coneguda com SNP-h2), que per al TDAH

representa el 28% de la variància total del trastorn (Demontis et al., 2019).

Recentment, el Consorci de Psiquiatria Genòmica (PGC, Psychiatric Genomics Consortium) ha publicat una metanàlisi de Genome-wide association study (GWAS) amb un total de 20.183 subjectes amb TDAH i 35.191 controls, on s'han identificat 12 *loci* associats al trastorn (Taula 1) (Demontis et al., 2019).

Locus	Chr	BP	Index Variant	Genes	A1	A2	A1 Freq	OR	P-value
1	1	44184192	rs11420276	<i>ST3GAL3, KDM4A, KDM4A-AS1, PTPRF, SLC6A9, ARTN, DPH2, ATP6V0B, B4GALT2, CCDC24, IPO13</i>	G	GT	0.696	1.113	$2.14 \times 10^{-13}$
2	1	96602440	rs1222063	Intergenic	A	G	0.328	1.101	$3.07 \times 10^{-8}$
3	2	215181889	rs9677504	<i>SPAG16</i>	A	G	0.109	1.124	$1.39 \times 10^{-8}$
4	3	20669071	rs4858241	Intergenic	T	G	0.622	1.082	$1.74 \times 10^{-8}$
5	4	31151456	rs28411770	<i>PCDH7, LINC02497</i>	T	C	0.651	1.090	$1.15 \times 10^{-8}$
6	5	87854395	rs4916723	<i>LINC00461, MIR9-2, LINC02060, TMEM161B-AS1</i>	A	C	0.573	0.926	$1.58 \times 10^{-8}$
7	7	114086133	rs5886709	<i>FOXP2, MIR3666</i>	G	GTC	0.463	1.079	$1.66 \times 10^{-8}$
8	8	34352610	rs74760947	<i>LINC01288</i>	A	G	0.957	0.835	$1.35 \times 10^{-8}$
9	10	106747354	rs11591402	<i>SORCS3</i>	A	T	0.224	0.911	$1.34 \times 10^{-8}$
10	12	89760744	rs1427829	<i>DUSP6, POC1B</i>	A	G	0.434	1.083	$1.82 \times 10^{-9}$
11	15	47754018	rs281324	<i>SEMA6D</i>	T	C	0.531	0.928	$2.68 \times 10^{-8}$
12	16	72578131	rs212178	<i>LINC01572</i>	A	G	0.883	0.891	$7.68 \times 10^{-9}$

**Taula 1.** Resultats per les variants índex significatives a escala genòmica en els 12 loci associats amb TDAH identificats en el GWAS metaanàlisi de 20.183 casos i 35.191 controls Obtingut de (Demontis et al., 2019)

En la mateixa direcció, en l'article publicat per Rovira et al. (2020) els resultats mostren un ampli solapament de les variants de risc genètic comuns per al TDAH tant en la infància com en l'edat adulta. Concretament, la variació genètica obtinguda en l'estudi de Rovira i col. (SNP-h<sup>2</sup> = 0.19) coincidia amb l'estimació de l'SNP-h<sup>2</sup> reportada en l'estudi de GWAS meta-analysis (GWAS-MA) sobre el TDAH (SNP-h<sup>2</sup> = 0.22) que també incloïa a nens i adults, i està en

línia amb múltiples estudis que donen suport a la persistència del TDAH en l'edat adulta (Demontis et al., 2019; Rovira et al., 2020). Aquests resultats reforcen la hipòtesis que la persistència del TDAH en l'adult és una alteració del neurodesenvolupament que té una elevada superposició genètica amb el TDAH infantil (Rovira et al., 2020).

### **1.2.2. Factors ambientals**

Malgrat això, cal destacar que tot i aquest component genètic en l'etiologia del trastorn, les dades aportades fins al moment suggereixen que aproximadament el 20-30% de la variabilitat fenotípica observada podria atribuir-se a factors ambientals no compartits (Cortese & Coghill, 2018). Entre aquests factors ambientals s'han descrit tant factors prenatals com postnatals, com per exemple, el part per cesària, el baix pes al néixer, la prematuritat, l'estrès matern, l'exposició intrauterina a nicotina, alcohol, fàrmacs (com el paracetamol) (Bauer et al., 2018) i drogues il·legals, l'exposició a insecticides, la deprivació materna, o altres factors de risc psicosocial (Cortese & Coghill, 2018).

Concretament, en el cas de l'associació entre el TDAH i la prematuritat i/o el baix pes al néixer, una metanàlisi de dotze estudis amb més de 6.000 participants va mostrar el triple de diagnòstics de TDAH entre els nadons molt/extremadament prematurs o amb molt/extremadament baix pes al néixer (Franz et al., 2018).

En relació a la preeclàmpsia, un estudi de cohort basat en registres poblacionals suecs, que inclou més de dos milions de nens, 115.000 d'ells amb TDAH, va mostrar que la preeclàmpsia està associada a un 15% de probabilitat de presentar TDAH en la descendència, i aquesta probabilitat s'eleva al 40% quan el fetus exposat a la preeclàmpsia és de baix pes per l'edat gestacional (Maher et al., 2020).

Tanmateix, diferents factors de risc psicosocial, com presentar una renda baixa o l'adversitat en l'entorn familiar, han demostrat

una relació de causalitat amb el TDAH i altres trastorns psiquiàtrics. (Biederman & Faraone, 2015; Thapar et al., 2012, 2013).

Pel que fa a la contaminació ambiental, una metanàlisi de nou estudis amb més de 50.000 participants no reporta cap efecte significatiu de tres classes de contaminants de l'aire (partícules, òxid de nitrogen i hidrocarburs policíclics aromàtics) sobre la incidència del TDAH a la infància (Zhang et al., 2020).

Fins fa relativament poc, no s'havia demostrat de manera convincent que les deficiències o excedents nutricionals precedeixin el trastorn (Thapar & Cooper, 2016). Una metanàlisi mostra una associació entre nivells més baixos d'àcid gras poliinsaturat omega-3 (PUFA) i DHA (Àcid docosahexaenoic) en el TDAH (Bonvicini et al., 2016). En la mateixa línia, en la metanàlisi publicada per Hawkey i Nigg (2014) amb una mostra de 586 individus es van trobar nivells sanguinis de PUFAs omega-3 moderadament més baixos en la sang de joves amb TDAH (Hawkey & Nigg, 2014).

L'última revisió sistemàtica sobre l'associació entre la dieta i el TDAH (Del-Ponte et al., 2019) ha informat que, en nens i adolescents, els patrons dietètics poc saludables (caracteritzats per un alt consum de sucres refinats i greixos saturats) s'associaven amb un major risc de TDAH, mentre que una dieta saludable (alt consum de fruites i verdures) es relacionava amb un menor risc de TDAH. Les troballes van ser recolzades per estudis publicats posteriorment (Mian et al., 2019; L. J. Wang et al., 2019; L. J. Wang et al., 2020).

En aquesta línia, també s'ha investigat el paper dels factors dietètics abans i durant l'embaràs. Recentment, una metanàlisi que ha estudiat la ingesta dietètica materna durant l'embaràs i el posterior funcionament cognitiu o afectiu del nen, va mostrar que la qualitat de la dieta materna prenatal s'associava amb el procés de neurodesenvolupament del nadó (Borge et al., 2017). No obstant això, el tamany de l'efecte era baix i l'associació era major per a

les alteracions cognitives (per exemple, la tasca d'inhibició de la resposta) que per als símptomes d'externalització. Posteriorment, un altre estudi que ha revisat la relació entre la nutrició materna abans i durant l'embaràs amb el risc de presentar un trastorn del neurodesenvolupament en la descendència, no ha mostrat una associació entre els patrons dietètics i l'ingesta materna de determinats nutrients, com per exemple peix i cafeïna, amb el risc de presentar un TDAH (Li et al., 2019).

En relació a alguns nutrients essencials, recentment s'han publicat dues metanàlisis, una que inclou més de 2.300 participants, i l'altra amb més de 6.000 participants, les qual mostren evidència d'un dèficit en les sals de ferro en població amb TDAH i una major severitat clínica en els subjectes que presenten ferropènia (Tseng et al., 2017; Yan Wang et al., 2017).

Estudis recents han posat en relleu la importància de la Vitamina D en el desenvolupament del sistema nerviós central. Un estudi de cas-control realitzat a Finlàndia, basat en registres poblacionals, en el qual es comparen 1.067 subjectes amb TDAH nascuts entre 1998 i 1999 amb 1.067 controls aparellats, va mostrar una associació entre el nivell de Vitamina D en la mare amb el risc de tenir un fill amb TDAH. En concret, un nivell baix de Vitamina D en la mare durant l'embaràs, s'associava a un augment d'aproximadament el 50% de probabilitat de que els seus fills presentin un TDAH al llarg de la vida (Sucksdorff et al., 2019).

Per tant, es considera que el resultat de la interacció entre una predisposició genètica a desenvolupar la malaltia i l'exposició a determinades circumstàncies que n'afavoreixen l'expressió és el que condiciona l'aparició del TDAH (Faraone et al., 2015). Tenint en compte la interacció gen x ambient (G x E, de l'anglès *gene-environment interaction*), un individu amb predisposició genètica a presentar un TDAH, només desenvoluparia el trastorn si s'exposa

a factors ambientals adversos, i al contrari, els factors ambientals condueixen al trastorn si presenta una determinada càrrega genètica (Faraone & Larsson, 2019; J. Nigg et al., 2010).

Basant-nos en aquests resultats, existeix un consens en la necessitat de nous estudis i línies d'investigació que aprofundeixin en el paper que desenvolupen tant els factors de risc genètic com els factors de risc ambiental en l'etiopatogènia del TDAH. Tanmateix, encara no es coneixen amb exactitud els mecanismes biològics a través dels quals els factors genètics i ambientals actuen i interactuen per donar lloc a l'alteració del neurodesenvolupament en el TDAH, i roman per descobrir nous marcadors biològics que permeti realitzar un diagnòstic acurat del trastorn.

### **1.2.3. Factors neurobiològics**

Gràcies a les evidències reportades a través d'estudis realitzats en models animals i en base a la resposta al tractament farmacològic del TDAH, s'han pogut identificar alteracions en els sistemes de neurotransmissió dopaminèrgica, noradrenèrgica i serotoninèrgica en la fisiopatologia del trastorn (Faraone & Buitelaar, 2010; Volkow et al., 2002).

Els estudis de neurofisiologia i de neuroimatge cerebral realitzats fins al moment han recolzat aquestes troballes i han permès associar els dèficits cognitius del TDAH principalment a disfuncions a nivell fronto-parieto-subcortical-cerebel·lar i fronto-límbic, en regions implicades en les funcions executives, motivacionals, i les xarxes atencionals (Biederman & Faraone, 2015; Pretus et al., 2018; Singh et al., 2015).

Diversos estudis de neuroimatge longitudinals suggereixen que algunes de les anomalies estructurals observades en infants amb TDAH a les regions frontals, parietals, estriatals i cerebel·lars es deuen a un retard en la maduració. Aquests resultats es veuen reforçats per la correlació observada entre la disminució del gruix

cortical i els símptomes d'hiperactivitat i impulsivitat (Patel et al., 2020; Shaw et al., 2007; Xavier Castellanos et al., 2002).

En la mateixa línia d'investigació, els resultats obtinguts d'un estudi de 36 cohorts amb 4100 subjectes, van mostrar l'existència d'una lleu disminució de l'àrea cortical en població infantil amb TDAH, així com una disminució de l'àrea subcortical, si bé en aquesta última la diferència era mínima comparada amb els controls. Tanmateix, aquestes alteracions en la superfície cortical i subcortical no es varen observar en població adolescent o adulta (Hoogman et al., 2017, 2019; Patel et al., 2020).

Pel que fa a estructures subcorticals i altres regions, estudis de metanàlisi han reportat de forma consistent una reducció del volum dels nuclis caudat, globus pallidus dret i putamen dret, del cerebel i del còrtex cingulat anterior (CCA). Altres estudis també han identificat una reducció del tamany de l'amígdala, el nucli accumbens i el tàlem, entre altres regions amb resultats inconsistents (Durston et al., 2011; Hoekzema et al., 2012; Kasperek et al., 2015).

Per altra banda, els estudis de RM funcional han detectat una activitat inferior de les estructures que conformen les xarxes fronto-estriatal, òrbitofrontal-estriatals i fronto-parietals de l'atenció dorsal i ventral, l'alerta i l'activació, durant la realització de tasques de control inhibitori, memòria de treball o tasques d'atenció selectiva o sostinguda (Cortese et al., 2012; Dickstein et al., 2006). Concretament, s'ha identificat una menor activació funcional del còrtex prefrontal (CPF) dorsolateral i ventrolateral, còrtex òrbitofrontal, còrtex temporo-parietal, CCA, àrea suplementària motora, tàlem i ganglis basals (Cubillo et al., 2012; Dickstein et al., 2006; Rubia, 2011).

Per últim, diferents estudis de metanàlisi han demostrat que els fàrmacs utilitzats per al tractament del TDAH no es relacionen amb els canvis que s'observen a nivell d'estructura i funcionalitat cerebral (Hoogman et al., 2017, 2019).



### 1.3. Característiques clíniques

Fins fa relativament poc, es considerava que el TDAH no es manifestava més enllà de l'adolescència, de manera que posteriorment es produïa una remissió del trastorn o desembocava en altres patologies, com ara els trastorns de la personalitat. Tanmateix, estudis realitzats a partir de finals dels anys seixanta van demostrar la persistència dels símptomes en una part significativa dels adults diagnosticats de TDAH a la infantesa, posant de manifest la cronicitat del trastorn (Borland & Heckman, 1976; Sainz, 1966). Per tant, durant l'adolescència i l'edat adulta, molts dels individus amb diagnòstic de TDAH a la infància, continuen presentant símptomes nuclears de TDAH, tot i que sovint presenten una manifestació clínica diferent a la del nen, persisteix sobretot el dèficit atencional, ja que l'hiperactivitat i l'impulsivitat solen decreïxer amb l'edat i tenir una expressió clínica adaptada a l'adult (Asherson et al., 2016; Faraone et al., 2006).

De la mateixa manera, tal com passa en edats més primerenques, es segueixen considerant com a símptomes nuclears del TDAH en l'adult la inatenció, la hiperactivitat i la impulsivitat.

La inatenció o dèficit d'atenció es pot descriure com la dificultat per mantenir de forma sostinguda l'atenció en un mateix estímul o tasca sense distreure's, amb una disminució significativa de la capacitat d'atenció de l'individu respecte a la que li correspondria pel seu nivell de desenvolupament (American Psychiatric Association, 2013). Les manifestacions més comuns són la dificultat per concentrar-se en la lectura o altres activitats que requereixen atenció sostinguda, oblit i distraccions freqüents. Dificultats en l'organització, tendència a postergar l'inici de les tasques i dificultat per concloure-les, també es consideren símptomes d'inatenció. Els pacients TDAH adults tendeixen a ser desordenats en la planificació i execució de les seves tasques i treballs, passant d'una tasca a una altra sense concloure l'anterior, i solen tenir dificultats en la presa de decisions i planificació del temps (Wilens & Dodson, 2004).

Per hiperactivitat s'entén l'activitat motora o psíquica excessiva per l'edat de l'individu, inadequada a la circumstància i que escapa del control voluntari del subjecte (American Psychiatric Association, 2013). En l'edat adulta, símptomes com «corre o salta excessivament» es corresponen al sentiment d'inquietud interna que solen descriure les persones amb TDAH; dificultat per relaxar-se o dur a terme tasques de forma calmada, sensació d'estar «sempre en marxa» amb necessitat de moure's constantment. Els individus amb TDAH solen preferir activitats que impliquin moviment abans que activitats tranquil·les o passives. Freqüentment són descrits com persones amb molta energia i inquietes tant física com mentalment (Wilens & Dodson, 2004). A més, tenen tendència a parlar de forma excessiva i en un to elevat (Asherson et al., 2007; Faraone et al., 2006).

Per últim, la impulsivitat pot definir-se com una incapacitat per part de l'individu per inhibir la resposta conductual davant un estímul i actuar sense valorar les conseqüències d'aquesta conducta. Les manifestacions més freqüents d'aquestes dificultats d'autocontrol passen per contestar abruptament, interrompre converses, dificultats per esperar el seu torn. També són impacients i les seves decisions solen ser ràpides i poc reflexionades (Asherson et al., 2007; Faraone et al., 2004).

Es consideren predictors infantils del TDAH en l'edat adulta la presentació combinada; és a dir, la presència de símptomes atencionals i d'hiperactivitat/impulsivitat, una major intensitat dels símptomes, la presència de comorbiditat amb depressió o ansietat, antecedents familiars de TDAH, major adversitat social i presència de psicopatologia a nivell parental (Barbara Franke et al., 2018; S. J. J. Kooij et al., 2010).

Diferents metanàlisis indiquen que el dèficit d'atenció es troba majoritàriament associat a un deteriorament acadèmic, la baixa autoestima, el fracàs laboral i un menor funcionament adaptatiu en

general. Per altra banda, la clínica d'hiperactivitat i impulsivitat es relaciona sobretot amb problemes de relació social, agressivitat, conductes de risc en la conducció i major nombre d'accidents. Els trastorns comòrbids associats també difereixen entre les diferents dimensions (Asherson et al., 2016; Wilens & Dodson, 2004; Willcutt, 2012).

Aquest patró de funcionament s'aplica a les diferents àrees de la vida, presentant inestabilitat laboral, major índex de desocupació, dificultats econòmiques, relacions interpersonals poc satisfactòries, problemàtica de parella, propensió als accidents i una major freqüència de conductes delictives i antisocials (Biederman & Faraone, 2015; Barbara Franke et al., 2018; Torgersen et al., 2006). Per tant, el TDAH repercuteix significativament en el funcionament familiar, social, acadèmic i laboral de l'individu, i aquest impacte funcional no es limita només al subjecte amb TDAH, sinó que repercuteix a l'entorn del pacient i de la societat en general, convertint-se en un problema de salut pública (Asherson et al., 2016).

#### **1.4. Diagnòstic**

El diagnòstic de TDAH tant en població infantil com en població adulta és eminentment clínic, no existeixen fins a la data biomarcadors o proves de neuroimatge amb una sensibilitat i especificitat adequada com per reemplaçar el criteri clínic. El procés diagnòstic es fonamenta en l'exploració de la presència dels símptomes que defineixen els criteris diagnòstics descrits en el DSM-5 així com en la realització d'un diagnòstic diferencial mitjançant una anamnesis clínica adequada.

En l'entrevista clínica, cal recollir la informació sobre l'exposició a factors de risc prenatals i perinatals, les fites del neurodesenvolupament en la infància, la presència de símptomes

propis de TDAH durant aquest període i fins als 12 anys i la intensitat, severitat, continuïtat simptomàtica en l'adult i interferència que puguin causar o haver causat en l'àmbit acadèmic, laboral, familiar i social (J. J.S. Kooij et al., 2019). Paral·lelament, cal realitzar una exploració psicopatològica orientada al diagnòstic diferencial del TDAH amb altres trastorns psiquiàtrics.

Tant en la pràctica clínica com en investigació, són els criteris definits en el DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013), els que actualment s'utilitzen de forma majoritària en el diagnòstic del TDAH. El DSM-5 defineix nou símptomes d'inatenció i nou d'hiperactivitat / impulsivitat. La presència abans dels 12 anys d'un mínim de 6 símptomes de cada categoria, en població infantil, i un mínim de 5 símptomes, en el cas de l'adult, amb la seva interferència en diferents àmbits permeten establir el diagnòstic d'acord amb el que estableix la Taula 2.

---

### Taula 2. Criteris diagnòstics pel TDAH segons el DSM-5

---

A. Patró persistent d'inatenció i/o hiperactivitat-impulsivitat que interfereix en el funcionament o el desenvolupament, que es caracteritza per (1) i/o (2):

**1. Inatenció:** Sis (o més) dels següents símptomes han persistit durant almenys sis mesos amb una intensitat que resulta desadaptativa i incoherent en relació al nivell de desenvolupament i que afecta directament les activitats socials i acadèmiques/ laborals.

Nota: els símptomes no són només una manifestació del comportament d'oposició, desafiament, hostilitat o fracàs en la comprensió de tasques o instruccions. Per a adolescents grans i adults (a partir dels 17 anys d'edat), es requereix un mínim de cinc símptomes.

- a. Sovint no para atenció suficient als detalls o comet errors per descuit en les tasques escolars, la feina o altres activitats (p.ex. passen per alt o es perden en detalls, la feina no es realitza amb precisió)
-

---

**Taula 2. Criteris diagnòstics pel TDAH segons el DSM-5 (continuació)**

---

- b. Sovint té dificultats per mantenir l'atenció en tasques o activitats lúdiques (p.ex. tenen dificultat per mantenir l'atenció a les classes, converses o lectures llargues).
- c. Sovint sembla no escoltar quan se li parla directament (p.ex. sembla tenir el cap en altres coses, inclús sense una altra distracció aparent).
- d. Sovint no segueix les instruccions i no finalitza les tasques escolars, encàrrecs o obligacions en el lloc de treball (p.ex. inicia tasques però es distreu ràpidament i s'evadeix amb facilitat).
- e. Sovint té dificultats per organitzar tasques i activitats (p.ex. dificultat per a gestionar tasques seqüencials, dificultat per a posar els materials i les pertinences en ordre, poca cura i desorganització a la feina, mala gestió del temps, no compleix els terminis).
- f. Sovint evita, li desagrada o és reticent a dedicar-se a tasques que requereixen un esforç mental sostingut (com ara treballs escolars o domèstics; en adolescents majors i adults, preparació d'informes, completar formularis, revisar articles llargs).
- g. Sovint extravia objectes necessaris per a tasques o activitats (p. ex. joguines, exercicis escolars, llapis, llibres, eines, moneder, claus, papers de la feina, ulleres, mòbil).
- h. Sovint es distreu fàcilment per estímuls externs (per a adolescents grans i adults, pot incloure pensaments o relacionats).
- i. Sovint oblida les activitats diàries (p.ex. fer les feines, fer les diligències; en adolescents grans o adults, tornar trucades, pagar factures, assistir a cites).

**2. Hiperactivitat i impulsivitat:** Sis (o més) dels següents símptomes han persistit durant almenys sis mesos amb una intensitat que resulta desadaptativa i incoherent en relació al nivell de desenvolupament i que afecta directament a les activitats socials i acadèmiques/laborals:

Nota: els símptomes no son només una manifestació del comportament d'oposició, desafiament, hostilitat o fracàs en la comprensió de tasques o instruccions. Per a adolescents grans i adults (a partir dels 17 anys d'edat), es requereix un mínim de cinc símptomes.

- a. Sovint mou en excés mans o peus, o es belluga en el seu seient.
  - b. Sovint abandona el seu seient a classe o en altres situacions en què s'espera que resti assegut (p.ex. s'aixeca a classe, a l'oficina o en un altre lloc de treball, o en altres situacions que requereixen restar en el seu lloc).
  - c. Sovint corre o salta excessivament en situacions en què resulta inapropiat (Nota: en adolescents o adults pot limitar-se a estar inquiet).
  - d. Sovint té dificultats per jugar o dedicar-se tranquil·lament a activitats d'oci.
  - e. Sovint «està en marxa» o sol actuar com si tingués un motor (p.ex. és incapaç o se sent incòmode estant quiet durant un temps llarg, com un restaurant, reunions; els altres poden pensar que està intranquil o que li resulta difícil seguir-los).
  - f. Sovint parla en excés.
-

**Taula 2. Criteris diagnòstics pel TDAH segons el DSM-5 (continuació)**

g. Sovint precipita respostes abans d'haver-se completat les preguntes (p.ex. acaba les frases d'altres, no respecta els torns de conversa).

h. Sovint té dificultats per a respectar el torn (p.ex. mentre espera en una fila).

i. Sovint interromp o s'immisceix en les activitats dels altres (p. ex. s'entremet en converses o jocs, pot començar a utilitzar coses d'altres persones sense esperar a rebre permís; en adolescents i adults, pot immiscir-se o avançar-se al que fan altres).

B. Alguns símptomes d'hiperactivitat/impulsivitat o inatenció estaven presents abans dels 12 anys.

C. Diversos símptomes d'inatenció o hiperactivitat/impulsivitat es presenten en dos o més ambients (p. ex. a l'escola o a la feina i a casa, amb els amics o parents, en altres activitats).

D. Han d'existir proves clares que els símptomes interfereixen en el funcionament social, acadèmic o laboral, o redueixen la qualitat dels mateixos.

E. Els símptomes no apareixen exclusivament en el transcurs d'una esquizofrènia o d'un altre trastorn psicòtic, i no s'expliquen millor per la presència d'un altre trastorn mental (p. ex. trastorn de l'estat d'ànim, trastorn d'ansietat, trastorn dissociatiu o trastorn de la personalitat, intoxicació o abstinència de substàncies).

Especificar si:

314.01 (F90.2) Presentació combinada

314.00 (F90.0) Presentació predominant amb manca d'atenció

314.01 (F90.1) Presentació predominant hiperactiva/impulsiva

Especificar si:

En remissió parcial

Especificar la gravetat actual:

Lleu

Moderat

Greu

Donat que aquest treball de tesi doctoral es centra en població adulta, cal tenir en compte que existeixen altres aspectes, que malgrat no ser específics del trastorn, es presenten sovint en els adults amb TDAH, i per tant, poden aportar informació rellevant per al diagnòstic d'aquests pacients: característiques de les relacions socials i de parella, rendiment acadèmic, història laboral, accidents de trànsit, multes en la conducció i problemàtica legal (J. J.S. Kooij et al., 2019).

### **1.4.1. Instruments d'avaluació diagnòstica del TDAH en l'adult**

Actualment, es disposa d'una sèrie d'instruments d'avaluació diagnòstica del TDAH en població adulta validats i traduïts al català i/o castellà.

En primer lloc, les **entrevistes diagnòstiques semiestructurades** ens permeten recollir de forma sistematitzada els antecedents i dades clíniques rellevants en l'edat adulta:

- **Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV Part I (CAADID-I) / Part II (CAADID-II)** (Epstein, J., Johnson, D. E., & Conners, 2001; Epstein & Kollins, 2006):

La CAADID és una entrevista semiestructurada que consta de dues parts: la part I (CAADID-I) i la part II (CAADID-II), que s'utilitza per a l'avaluació del TDAH en la pràctica clínica diària, en assajos clínics i en recerca, sobretot en l'àmbit de la genètica (Arcos-Burgos et al., 2010; Josep Antoni Ramos-Quiroga et al., 2009).

La primera part de l'entrevista (CAADID-I) fa un recull d'informació relativa al desenvolupament des de la infància i l'adolescència fins a la vida adulta, incloent factors de risc prenatals i perinatals, factors de risc ambiental, història escolar, familiar i psiquiàtrica, relacions socials i història laboral, entre altres dades (Epstein & Kollins, 2006).

Per altra banda la segona part d'aquesta entrevista semiestructurada (CAADID-II) inclou els criteris diagnòstics del TDAH segons el DSM-IV-TR (2000) («Diagnostic Stat. Man. Ment. Disord. Fourth Ed. Text Revis.,» 2000). L'entrevista l'administra un clínic i permet l'avaluació sistematitzada dels criteris diagnòstics del DSM-IV durant la infància i l'edat adulta. També inclou una valoració del deteriorament causat pel trastorn tant a la infància com a l'edat adulta (Epstein & Kollins, 2006).

Així mateix, és una de les entrevistes diagnòstiques utilitzada com a patró or en estudis de validesa d'altres instruments d'avaluació del TDAH en l'adult. En el procés de validació de l'entrevista al castellà, s'ha observat que la CAADID-II presenta unes bones propietats psicomètriques, mostrant una sensibilitat del 98.9%, una especificitat del 67.7%, un valor predictiu positiu de 90.8% i un valor predictiu negatiu de 94.9% (Josep Antoni Ramos-Quiroga et al., 2009, 2012).

- ***Diagnostic Interview for ADHD in adults (DIVA-5)*** (J. J. Sandra Kooij, 2014)

L'Entrevista Diagnòstica del TDAH en adults DIVA-5 és la successora de l'entrevista DIVA 2.0 (J. J. Sandra Kooij, 2014), i es basa en els criteris per al diagnòstic de TDAH segons el DSM-5 (APA, 2013).

L'entrevista DIVA-5 pregunta sobre la presència de símptomes de TDAH tant a l'edat adulta com durant la infància i la cronicitat i la disfunció deguda a aquests símptomes. Aporta exemples sobre les manifestacions dels diferents símptomes, amb l'objectiu d'ajudar al pacient en el reconeixement dels mateixos. Existeix una versió de l'entrevista DIVA-5 ajustada per a nens de 5 a 17 anys (DIVA-5 jove) i per a persones amb discapacitat intel·lectual (DIVA-5-ID). L'entrevista DIVA-5 va ser desenvolupada originàriament en holandès, i està traduïda a 19 idiomes, entre ells el català i el castellà i es troba fàcilment disponible a través de la seva pàgina web: «<https://www.divacenter.eu/DIVA.aspx>».

Es recomana, sempre que sigui possible, administrar l'entrevista DIVA-5 a l'adult en presència de la seva parella i/o d'un familiar proper, amb l'objectiu de poder avaluar al mateix temps la informació col·lateral i les dades que cal recollir de forma retrospectiva.



Els estudis de validació han estat realitzats amb l'entrevista DIVA 2.0, basada en els criteris DSM-IV-TR (2000), text revisat. Els resultats conclouen que es tracta d'una eina fiable per avaluar i diagnosticar el TDAH en adults, ja que té una adequada capacitat per discriminar entre els pacients amb o sense TDAH, amb una sensibilitat del 90%, i una especificitat del 72.9% (Pettersson et al., 2018; J. A. Ramos-Quiroga et al., 2016).

- **ACE+ (ADHD Evaluation for Adults)** (<https://www.psychology-services.uk.com/adhd>):

Basada en l'entrevista ACE (ADHD Child Evaluation), l'ACE+ és una entrevista semiestructurada dissenyada per l'equip de la Prof. Susan Young amb l'objectiu de recolzar els professionals de la salut mental en l'avaluació i diagnòstic del TDAH en població adulta (>16 anys). Aquesta entrevista avalua els símptomes nuclears de TDAH al llarg de la vida, d'acord tant amb els criteris del DSM com de la Classificació Internacional de Malalties (CIM). En el moment actual, està disponible la seva traducció a diferents idiomes (<https://www.psychology-services.uk.com/adhd>) (J. J.S. Kooij et al., 2019a), i també es disposa d'una versió online traduïda a l'anglès i al castellà (<https://bgaze.com/en/ace>).

En segon lloc, les diferents **escales i qüestionaris** permeten valorar tant la presència i gravetat de la simptomatologia actual en l'edat adulta, com també avaluar retrospectivament la presència dels símptomes a la infància i l'adolescència:

- **ADHD Rating Scale-IV (ADHD-RS)** (DuPaul et al., 1998):

Es tracta d'una escala que inclou 18 ítems que mesuren la simptomatologia pròpia del TDAH a l'edat adulta, que corresponen als criteris DSM-IV (1994). Cada ítem es puntua en una escala de tipus «Likert» de 4 punts, des de (0) «mai/gairebé

mai» fins a (3) «molt sovint». S'utilitza per tal de determinar la presència i la gravetat de cada un dels símptomes en un individu. Aquesta escala pot ser administrada per un clínic expert o ser autoadministrada pel propi pacient o per un familiar directe. Inicialment es va dissenyar exclusivament per a població infantil, però posteriorment es va adaptar a població adulta (Pappas, 2006).

La versió traduïda i validada al castellà ha demostrat que el punt de tall de 24 és el que millor discrimina el TDAH presentació combinada en adults, amb una sensibilitat del 81.9% i una especificitat del 87.3%. En el cas del TDAH de presentació predominantment amb dèficit d'atenció, es proposa un punt de tall de 21 amb una sensibilitat del 70.2% i una especificitat del 76.1% (Vanesa Richarte et al., 2017).

- **ADHD Symptom Rating Scale** (Barkley, Russell A, & Murphy, 1998):

Es disposa de diferents versions d'aquest instrument diagnòstic. Per una banda, la versió autoadministrada del qüestionari inclou el llistat dels 18 símptomes que defineixen el diagnòstic de TDAH en el moment actual segons el DSM-IV (1994) i 8 ítems que valoren el comportament del pacient en els últims sis mesos. A més a més, consta de dues versions, una per al propi pacient i una altra per a un familiar directe.

Per altra banda, la versió retrospectiva inclou el llistat dels 18 símptomes que defineixen el diagnòstic de TDAH entre els 5 i els 12 anys segons el DSM-IV (1994). En les dues versions cadascun dels símptomes es valora des de «mai o gairebé mai» (0) fins a «molt freqüentment» (3).

Paral·lelament, aquesta escala valora la intensitat en què els símptomes presents interfereixen en la funcionalitat del subjecte

en diferents àrees, per exemple, treball, vida familiar o maneig dels diners i incorpora 15 ítems de resposta dicotòmica (SÍ / NO) referent als criteris diagnòstics del trastorn de la conducta. Es troba traduïda al castellà, però no s'ha realitzat una validació de la mateixa.

- **Conners Adult ADHD Rating Scale (CAARS)** (Conners, CK., Erhardt, D., & Sparrow, 1999):

Les CAARS consta d'un conjunt de sis escales que s'administren en diferents formats, incloent versions autoadministrades i versions dirigides a un observador. Cadascuna d'aquestes escales consta d'una sèrie d'ítems que han de ser puntuats de (0) «mai» a (3) «molt freqüent».

Existeix una versió llarga de 66 ítems, una versió curta de 26 ítems i una versió de cribratge de 30 ítems. Tanmateix, s'ha observat que les diferents versions presenten unes adequades propietats psicomètriques (Christiansen et al., 2013; J. J. Sandra Kooij, 2014; Magnússon et al., 2006). També hi ha una versió de l'investigador per a l'escala de cribratge, mostrant una bona consistència interna, fiabilitat i sensibilitat (Adler, Faraone, et al., 2008).

Les CAARS presenten puntuacions en quatre factors: inatenció, hiperactivitat, impulsivitat i problemes d'autoconcepte. Inclouen també puntuacions globals de símptomes d'inatenció i d'hiperactivitat - impulsivitat, una puntuació del total de símptomes de TDAH i un índex de TDAH segons criteris DSM-IV (1994). Concretament, en el cas de la CAARS versió llarga s'inclouen uns ítems específics que mesuren la labilitat emocional amb una sensibilitat del 87,1% i una especificitat de 46,6% per a discriminar entre pacients amb diagnòstic de TDAH i subjectes amb altres trastorns psiquiàtrics (Vidal et al., 2014).

Les diferents versions disponibles han estat traduïdes al castellà i al català, demostrant propietats psicomètriques adequades i una sòlida estructura factorial (Amador-Campos et al., 2014).

- **Adult Self-Report Scale versió 1.1 (ASRS v1.1)** (Kessler et al., 2005):

L'Adult Self-Report Scale (ASRS) versió 1.1 és una escala autoadministrada que consta de dues presentacions, una de 18 ítems i una altra de cribratge de 6 ítems. Va ser desenvolupada de forma conjunta per l'Organització Mundial de la Salut (OMS) i Kessler et al. amb l'objectiu d'avaluar el TDAH en adults en el marc de l'entrevista Composite International Diagnostic Interview (Kessler et al., 2005).

L'escala ASRS v1.1 està basada en els 18 símptomes que s'especifiquen en el criteri A del DSM-IV-TR (2000), text revisat. Té cinc opcions de resposta per ítem, des de «mai» (0) fins a «molt sovint» (4).

Donat que la versió inicial de 18 ítems es considerava excessivament llarga com a instrument de cribratge, es va estudiar quins ítems predeien el diagnòstic de TDAH mitjançant un procés de regressió logística. D'aquesta manera, es va obtenir la versió reduïda de 6 ítems, en la qual els quatre primers ítems avaluen símptomes d'inatenció i els dos últims avaluen símptomes d'hiperactivitat/impulsivitat.

El qüestionari ASRS v1.1 de 6 ítems és un instrument senzill, de fàcil administració i correcció, útil en estudis epidemiològics i com a eina de cribratge en un context clínic ambulatori. La puntuació proposada originalment pels autors del qüestionari es realitza de manera dicotòmica, considerant un resultat positiu pel cribratge de TDAH, quan el subjecte marca quatre o més caselles dins d'una zona ombrejada. Les propietats

psicomètriques obtingudes amb aquest barem de puntuació tenen una sensibilitat del 68.7% i una especificitat del 99.5% (Kessler et al., 2005).

Posteriorment, es va publicar un segon estudi en el que es confirma la seva utilitat per discriminar entre casos i no casos (Kessler et al., 2007). En aquest últim treball, s'observa que les propietats psicomètriques milloren si s'empra com a estratègia de puntuació el sumatori dels ítems en un rang de 0 a 24, en lloc d'un model dicotòmic.

En el nostre medi es disposa de dos estudis que avaluen les propietats psicomètriques de l'escala de cribratge del TDAH en adults, ASRS v. 1.1 de 6 ítems. S'ha realitzat una validació en un context clínic ambulatori, obtenint una sensibilitat del 96.7%, una especificitat del 91.1%, un valor predictiu positiu del 91.6% i un valor predictiu negatiu del 96.5%, utilitzant com a punt de tall 12 punts (Josep Antoni Ramos-Quiroga et al., 2009). Compta també amb bones propietats psicomètriques en població amb consum de substàncies, considerant-se un qüestionari útil en el cribratge de TDAH en aquesta població (Daigre et al., 2015).

Amb la publicació del DSM-5 (APA, 2013), s'ha actualitzat l'escala ASRS v. 1.1 als criteris diagnòstics de TDAH i s'han millorat les característiques de funcionament. La nova escala de detecció del TDAH és curta, de fàcil puntuació, i major precisió en població general, mostrant una elevada sensibilitat (91.4%) i una bona especificitat (96.0%) (Ustun et al., 2017).

- ***Wender Utah Rating Scale (WURS)*** (Ward et al., 1993):

Aquest qüestionari validat i traduït al castellà permet recollir de manera retrospectiva en els adults la presència i gravetat de símptomes de TDAH a la infància. Es disposa de dues versions,

una autoadministrada per al pacient i una altra versió per als pares.

La versió autoadministrada consta de 61 ítems, amb una puntuació que va de 0 a 4. Dels 61 ítems, s'utilitzen 25 per discriminar la presència de símptomes de TDAH a la infància d'altres trastorns segons els criteris de Utah (Taylor et al., 2011). La resta recullen informació de problemes de conducta, rendiment acadèmic i queixes somàtiques.

El punt de tall de 32 mostra bones propietats psicomètriques, amb una sensibilitat del 91.5% i una especificitat del 90.8%. No obstant això, els autors recomanen el punt de tall de 37 (especificitat del 95%), per evitar un major nombre de falsos positius (Rodríguez-Jiménez et al., 2001). La versió dels pares consta de 10 ítems que es puntuen de 0 a 3, està traduïda al castellà però no s'ha realitzat una validació de la mateixa.

Per altra banda, els individus amb TDAH es caracteritzen per presentar alteracions a nivell neuropsicològic, a través d'una varietat de mesures de funció executiva (EF). No obstant això, fins ara no existeix una prova neurobiològica ni neuropsicològica (bateria) per al TDAH amb suficient poder de predicció positiva per establir el diagnòstic a nivell individual (Wasserman & Wasserman, 2012). Tanmateix, en alguns casos és recomanable realitzar un estudi neuropsicològic, per avaluar el coeficient intel·lectual i el nivell de disfunció executiva (Mahone & Denckla, 2017).

## **1.5. Comorbiditat**

### **1.5.1. Comorbiditat psiquiàtrica**

El diagnòstic de TDAH a la infància i la seva persistència en l'edat adulta augmenta el risc de presentar un trastorn psiquiàtric comòrbid (Bernardi et al., 2012).

El trastorn negativista desafiament (TND) i el trastorn disocial es poden identificar aproximadament en un 50% de nens i adolescents amb TDAH, majoritàriament en la presentació combinada, empitjorant el pronòstic i la funcionalitat del pacient. La presència de tots dos trastorns a la infància s'ha associat amb trastorns de la personalitat a l'edat adulta, sobretot el trastorn antisocial de la personalitat i en menor mesura, amb el trastorn límit de la personalitat (Storebø & Simonsen, 2016). Així mateix, la comorbiditat amb aquest trastorns ha estat associada a una major implicació en conductes sexuals de risc o conducció temerària (Barbara Franke et al., 2018; Thapar & Cooper, 2016). Altres comorbiditats freqüents en la infància i adolescència són el trastorn específic de l'aprenentatge (56%), el trastorn d'ansietat (12%) i el trastorn de la son (26%) (Reale et al., 2017).

En població adulta, les comorbiditats psiquiàtriques més comuns que coexisteixen amb el TDAH són la depressió, els trastorns d'ansietat, el trastorn bipolar, els trastorns de la son, el trastorn per ús de substàncies i els trastorns de personalitat (Katzman et al., 2017; J. J.S. Kooij et al., 2019; Sobanski, 2006). Es considera que un 60-77% dels adults amb TDAH presenten comorbiditat amb un altre trastorn psiquiàtric (Piñeiro-Diequez et al., 2016; Sobanski, 2006), encara que altres estudis suggereixen que aquest percentatge es pot elevar a un 86% (Torgersen et al., 2006).

D'altra banda, la presència de TDAH s'ha associat a un inici més precoç dels trastorns afectius, conductuals i de personalitat, així com del trastorn per ús de substàncies, evidenciant-se com un important factor de risc per al desenvolupament de trastorns psiquiàtrics (Carpentier et al., 2012; Soler Artigas et al., 2020). Els estudis que reporten taxes de prevalença de depressió en individus amb TDAH van des del 18.6% al 53.3%. De forma similar, els estudis realitzats amb població amb depressió, apunten a una taxa de prevalença del TDAH que va del 9% fins a un 16%, amb un promig de 7.8% (Katzman et al., 2017; Torgersen et al., 2006).

En referència al trastorn bipolar, la comorbiditat amb el TDAH s'estima entre el 9.5% i el 21.2%, i la prevalença del trastorn bipolar en individus amb TDAH es troba al voltant del 5.1% i el 47.1% (Wingo & Ghaemi, 2007).

Els trastorns de personalitat es poden presentar en un 10.6 i un 50% dels pacients amb TDAH (Katzman et al., 2017). Amb major freqüència, s'associen els del grup B i C, i és important remarcar que aquests pacients presenten una major disfuncionalitat en diferents àrees de la seva vida, mostren menors taxes de resposta al tractament farmacològic amb metilfenidat i tenen una menor adherència al tractament psicològic en comparació als subjectes amb TDAH sense trastorn de personalitat comòrbid (Katzman et al., 2017; Olsen et al., 2012).

Es considera que els subjectes amb TDAH tenen un risc 3-4 vegades superior als subjectes sense TDAH de presentar un trastorn per consum de substàncies al llarg de la seva vida (Crunelle et al., 2018). En efecte, la prevalença del trastorn per consum de substàncies en adults amb TDAH es situa al voltant del 45% (Lee et al., 2010; Zulauf et al., 2014). Estudis longitudinals i transversals mostren que el diagnòstic de TDAH augmenta significativament el risc d'ús, abús i dependència de substàncies en adults, independentment d'altres comorbiditats psiquiàtriques (Lee et al., 2010; McGough et al., 2005b; Soler Artigas et al., 2020).

Tal com s'ha descrit anteriorment, l'associació inversa també es verifica en els adults que consulten per abús o dependència a una substància, on la prevalença de TDAH és d'un 20-30%. (van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2014). Tanmateix, els trastorns per consum de substàncies són més greus en els subjectes amb TDAH, els quals tendeixen a iniciar abans el consum, presenten un major risc de policonsum i tenen un pitjor curs evolutiu (Moura et al., 2013; van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2012, 2014).



Malgrat l'elevada incidència del consum de drogues en adolescents i adults diagnosticats amb TDAH, no ha estat fins fa relativament poc que estudis científics fruit de col·laboracions internacionals confirmen l'existència de certa predisposició genètica que afavoreix el consum de cànnabis en persones amb TDAH (Biederman et al., 1995; Mannuzza et al., 2008; McGough et al., 2005a). Aquests resultats suggereixen que el major consum de cànnabis en individus amb TDAH està en part determinat per la existència d'una base genètica comú que fa que els individus amb TDAH presenten una major predisposició genètica per al consum. En concret, s'ha estimat que les persones amb TDAH presenten quasi 8 vegades més risc de consumir cànnabis al llarg de la seva vida, fet que corrobora la relació temporal entre la presència d'aquest trastorn del desenvolupament d'inici a la infantesa i el consum de cànnabis futur (Soler Artigas et al., 2020).

En relació als trastorns del neurodesenvolupament, la comorbiditat amb el trastorn de l'espectre autista (TEA) es dona en un 10.6% dels casos, i s'argumenta que la concurrència d'ambdós trastorns és major en l'adolescència, que en l'infantesa o edat adulta (Antshel et al., 2016; Antshel & Russo, 2019; Taurines et al., 2012). També cal tenir en compte que tot i la hipòtesi de l'existència d'una base genètica comú entre l'autisme i el TDAH, la qual explica el solapament de símptomes entre ambdós trastorns, la presentació de símptomes no es manté estable en el temps, trobant una major persistència al llarg del temps dels símptomes atencional i socials, en comparació amb la clínica d'hiperactivitat/impulsivitat i les conductes repetitives (Ghirardi, 2018; Katzman et al., 2017).

Per últim, el TDAH és la comorbiditat més comú en el síndrome de Gilles de la Tourette, afectant fins al 55% dels pacients, en particular al sexe masculí (Hallett, 2015). Tot i que la manifestació dels símptomes TDAH precedeix l'aparició dels tics, la seva presència s'ha associat a una aparició més primerenca dels tics (5.8 versus 6.2 anys) en

comparació amb els pacients que presenten només un síndrome de Gilles de la Tourette (Ganos & Martino, 2015; Martino et al., 2017).

### **1.5.2. Comorbiditat mèdica**

En els últims anys ha anat cobrant més rellevància el paper que podria exercir l'existència d'alteracions a nivell immunitari en l'etiologia del TDAH. Diversos estudis han destacat l'associació existent entre el TDAH i nombroses malalties al·lèrgiques i autoimmunes, com ara la psoriasi, la diabetis mellitus (DM) tipus 1 o l'asma bronquial (Nielsen et al., 2017). Diferents estudis assenyalen una major prevalença de TDAH entre aquells pacients que pateixen asma o èczema atòpic i un major risc de presentar el trastorn entre els que pateixen de rinitis al·lèrgica (Sun et al., 2018). Pel que fa a la psoriasi, s'ha descrit un major risc de TDAH, que es situa al voltant del 30-50% (Nielsen, Benros, and Dalsgaard 2017). El diagnòstic de TDAH en nens amb DM tipus 1 condueix a un pitjor control de la diabetis, sobretot en els pacients amb TDAH no tractats (Mazor-Aronovitch et al., 2021). Al seu torn, en població adulta entre 50 i 64 anys, la prevalença de DM tipus 2 s'incrementa un 70% en els pacients amb TDAH (M. H. Chen et al., 2018; Q. Chen et al., 2018).

Diferents metanàlisis reporten que els fills de mares amb obesitat tenen més risc de presentar un TDAH (Andersen et al., 2018). Un estudi realitzat a partir del registre poblacional suec, amb una mostra de 2,5 milions de persones, va trobar que els pacients amb TDAH tenien el triple d'obesitat en relació amb els seus germans i cosins sense TDAH. A més a més, existia una agregació familiar de TDAH i obesitat clínica, i aquesta relació podia variar segons el grau de parentiu (Q. Chen et al., 2018). En relació a l'obesitat i el tractament farmacològic del TDAH, una metanàlisi de 43 estudis amb més de 700.000 participants, va reportar que els nens i adolescents amb TDAH no medicats tenen un 20% més de probabilitat de tenir sobrepès o obesitat, i en el cas dels adults, aquest risc augmentava a un 50% (J. T. Nigg et al., 2016).

Finalment diferents estudis poblacionals coincideixen que l'epil·lèpsia s'associa a un risc 2,5-2,7 vegades major de desenvolupar un TDAH al llarg de la vida (Bertelsen et al., 2016). Per altra banda, el major risc de patir malalties infeccioses de transmissió sexual que s'ha identificat en adolescents i adults joves amb TDAH es trobaria determinat per la impulsivitat característica del trastorn (Q. Chen et al., 2018).

## **1.6. Tractament**

L'abordatge terapèutic del TDAH inclou tant estratègies no farmacològiques, com tractaments farmacològics, i té com a objectiu millorar l'adaptació funcional de l'individu al seu context, proporcionar-li eines per afrontar els reptes del seu dia a dia i conduir a una millora estable de la seva qualitat de vida (Fiks et al., 2013). Tant en població infantil com en adults, el tractament recomanat pel TDAH ha de tenir una perspectiva multimodal, incloent la psicoeducació, el tractament psicològic i el psicofarmacològic (S. J. J. Kooij et al., 2010; Posner et al., 2020; Thapar & Cooper, 2016).

### **1.6.1. Tractament farmacològic**

Els tractaments farmacològics amb indicació pel TDAH clàssicament es divideixen en dos grups: estimulants i no estimulants. El metilfenidat i les amfetamines serien les opcions estimulants, i l'atomoxetina, guanfacina, i clonidina, les no estimulants (Faraone et al., 2015). Els assajos clínics aleatoritzats controlats amb placebo i les diferents metanàlisis sobre el tractament del TDAH al llarg de la vida, mostren l'eficàcia i seguretat tant de fàrmacs estimulants com no estimulants, com a opció terapèutica de nens i adults amb TDAH (Cortese et al., 2018; Barbara Franke et al., 2018).

Tot i així, es recomana una valoració individualitzada de cada cas abans de determinar l'elecció del fàrmac. En aquest procés s'haurà de considerar la presència de trastorns comòrbids, el risc d'abús de substàncies, el grau de deteriorament funcional al llarg del dia, el

temps de resposta i la durada de l'efecte del tractament, la capacitat d'adherència i la presència/tolerància dels efectes adversos. Així mateix és recomanable valorar l'opinió del pacient a l'hora de revisar els riscos i beneficis de cada opció de tractament (Guía española, 2018; NICE, 2018).

- Fàrmacs psicoestimulants:

Les diferents guies de pràctica clínica i consensos nacionals i internacionals estableixen l'ús de fàrmacs estimulants (metilfenidat i lisdexanfetamina) com el tractament farmacològic d'elecció del TDAH tant en població infantil i juvenil com en adults (Cortese et al., 2018; J. J.S. Kooij et al., 2019; NICE, 2018; Posner et al., 2020).

En el grup de fàrmacs estimulants trobem el metilfenidat que actua principalment com inhibidor de la recaptació de dopamina i, en menor grau, de la noradrenalina, però també mostra activitat sobre el receptor de dopamina DRD1 i els sistemes de neurotransmissió serotoninèrgic, histaminèrgic i colinèrgic (Wilens, 2008); i les amfetamines, en concret la lisdexanfetamina, que inhibeix la recaptació de la dopamina i la noradrenalina, i promou l'alliberació de la dopamina a l'espai sinàptic, bloquejant la seva degradació a nivell presinàptic (Cortese et al., 2018; Kaplan & Newcorn, 2011; Posner et al., 2020).

L'eficàcia dels psicoestimulants per reduir els símptomes del TDAH s'ha demostrat en nombrosos assajos clínics tant en població infantil com en adults. Si ens basem en la població adulta, una metanàlisi de 18 estudis va indicar que el metilfenidat és eficaç en adults, amb un tamany de l'efecte de 0.6, basant-se en els canvis de símptomes autoinformats i heteroadministrats per un professional (Castells et al., 2011). A

més, una altra metanàlisi que inclou més de 8.000 participants adults va mostrar magnituds de l'efecte moderats tant per al metilfenidat (0.49) com per l'amfetamina (0.79) (Cortese et al., 2018).

En el cas de la població adulta, la guia NICE (National institute for health and clinical excellence) manté la recomanació de prescripció d'estimulants com a primera elecció, establint una igual prioritat d'inici tant per al metilfenidat com per a la lisdexanfetamina. En cas de no percebre una adequada millora o presentar mala tolerància, es recomana suspendre el tractament i iniciar un altre fàrmac estimulant no prescrit prèviament (NICE, 2018).

Els efectes adversos més comuns dels fàrmacs psicoestimulants són l'insomni, la disminució de la gana, la disforia, els mals de cap, l'augment del pols i la pressió sanguínia i els canvis d'humor/irritabilitat, tot i que també s'han descrit amb menor freqüència efectes secundaris més greus com tics, ansietat, trastorn depressiu major, psicosi o mania, que poden requerir la discontinuació del tractament (Caye et al., 2019; Faltinsen et al., 2019; Wilens, 2008). En relació a la seguretat cardiovascular dels fàrmacs estimulants, els estudis de cohorts no han demostrat conseqüències greus en relació al fàrmac, tot i que tant els psicoestimulants com l'atomoxetina s'han associat a lleus increments de freqüència cardíaca i pressió sanguínia (Cooper et al., 2011). Recentment, una metanàlisi que inclou 1,4 milions d'individus de tots els rangs d'edat, el metilfenidat no es va associar a un major risc de mort per causes cardiovasculars (Liu et al., 2019).

Malgrat que els efectes secundaris dels fàrmacs psicoestimulants són, en general, lleus i transitoris, la manca de tolerabilitat constitueix un dels principals motius d'abandonament de la

teràpia (Bonvicini et al., 2016). En cas de manca de resposta o mala tolerància al tractament psicoestimulant, es recomana iniciar un fàrmac no psicoestimulant (Faraone et al., 2015; Kaplan & Newcorn, 2011).

Per últim, el seu potencial d'abús és molt baix, especialment en les formulacions d'alliberament modificat d'acció perllongada. S'ha observat una millor adherència en les presentacions de dosi única i acció perllongada com el metilfenidat OROS o la lisdexanfetamina enfront de les d'alliberament immediat que requereixen diverses administracions al llarg del dia (J. J.S. Kooij et al., 2019).

- Fàrmacs no psicoestimulants:

L'atomoxetina és un inhibidor selectiu de la recaptació de noradrenalina indicat per al tractament del TDAH en infants, adolescents i adults (Adler, Spencer, et al., 2008). Malgrat l'existència d'assajos clínics aleatoritzats controlats amb placebo i diferents metanàlisis que reporten l'eficàcia i seguretat de l'atomoxetina, el seu tamany d'efecte és menor que el dels fàrmacs estimulants, sent de 0,64 en la infància i 0,38-0,60 en l'edat adulta (Cortese et al., 2018).

En general, es tracta d'un fàrmac segur amb un perfil d'efectes adversos que inclou, principalment, cefalea, dolor abdominal, disminució de la gana, somnolència, nàusees, vòmits, disfunció erètil, augment de la pressió arterial i de la freqüència cardíaca (Faltinsen et al., 2019).

L'altre fàrmac no psicoestimulant és el clorhidrat de guanfacina. Al nostre país, la seva indicació de tractament per al TDAH és exclusivament en població infantil. Es tracta d'un agonista del receptor adrenèrgic  $\alpha_2$ , amb un perfil farmacocinètic similar

a la clonidina, clàssicament utilitzada com a antihipertensiu (Hirota et al., 2014). La seva eficàcia és menor que la dels fàrmacs estimulants, amb un tamany d'efecte de 0,63, però degut al seu perfil sedant es considera una bona alternativa per als casos que presenten tics motors, impulsivitat o manca de resposta a altres fàrmacs assajats (Cortese et al., 2018).

Cal tenir en compte que pacients que no responen al tractament amb un únic fàrmac, pot resultar eficaç la combinació de psicoestimulants i atomoxetina o agonistes adrenèrgics alfa-2 (Cortese et al., 2018; De Crescenzo et al., 2017).

Per últim, existeixen altres fàrmacs potencialment útils malgrat no estiguin aprovats per al tractament del TDAH. És el cas dels antidepressius tricíclics (principalment imipramina, desipramina i nortriptilina) o el bupropió. Els antidepressius tricíclics bloquegen la recaptació de noradrenalina i serotonina, i cal que s'utilitzin amb certa cautela donat que poden produir un gran nombre d'efectes adversos. El bupropió, en canvi, és un inhibidor de la recaptació de dopamina i noradrenalina que, malgrat presentar un perfil d'eficàcia i seguretat comparable al del metilfenidat en nens i adolescents amb TDAH actualment està indicat exclusivament per al tractament d'episodis de depressió major (Golmirzaei et al., 2016; Warikoo & Faraone, 2013).

### **1.6.2. Tractament no farmacològic**

Es disposa de diferents estratègies no farmacològiques en l'abordatge del TDAH que incideixen, principalment en la conducta, la cognició i la dieta. En general, tot i la demostrada eficàcia d'aquests tractaments, el tamany de l'efecte és menor que la del tractament farmacològic (Caye et al., 2019; Sonuga-Barke et al., 2013).

Fins a dia d'avui, els tractaments no farmacològics en menors han demostrat menys eficàcia reduint els símptomes nuclears de TDAH que els fàrmacs pel TDAH (Posner et al., 2020; Sonuga-Barke et al., 2013). Tot i així podrien tenir importants beneficis a nivell de millorar la conducta, les relacions familiars i els trastorns comòrbids. En concret, la teràpia cognitiu conductual (TCC) ha mostrat eficàcia en el tractament tant a nivell individual com grupal en adolescents amb TDAH (Nøvik et al., 2020; Vidal et al., 2015).

En el cas dels adults, tot i que la primera opció de tractament és farmacològica, el TCC ha resultat beneficiós tant a nivell individual com en grup, fent palès la seva eficàcia per al tractament psicològic del TDAH en adults i dels símptomes comòrbids d'ansietat i depressió (Knouse et al., 2017; Vidal et al., 2015). Altres estudis també han plantejat l'opció de la psicoeducació, el mindfulness i l'entrenament o coaching d'habilitats com opció de millora en la funcionalitat del pacient amb TDAH (Hoxhaj et al., 2018; Safren et al., 2010). Concretament la psicoeducació en el pacient adult amb TDAH es centra en la comprensió del trastorn i les conseqüències que es deriven del mateix. El fet de proporcionar al pacient informació sobre les causes, dificultats i els problemes relacionats, ajuda al propi pacient a resoldre dubtes i evitar els sentiments de culpa (Estrada et al., 2013; Hoxhaj et al., 2018).

En aquest sentit, són múltiples els estudis que recomanen combinar l'abordatge psicològic amb el tractament farmacològic. Malgrat no aportar beneficis addicionals als de la medicació pel que fa a la simptomatologia, sí que s'han reportat millores en els dèficits funcionals o en la necessitat d'una dosi menor de fàrmac (Caye et al., 2019; Daley et al., 2014).

A nivell cognitiu una de les tècniques que s'utilitza com a opció terapèutica no invasiva és el neurofeedback o retroalimentació electroencefalogràfica, que empra tècniques basades en el reforç per tal de normalitzar els dominis electrofisiològics que es troben



alterats en els individus amb TDAH. Tanmateix, en el moment actual no s'han obtingut resultats consistents, sent necessari un major nombre d'estudis i d'assaigs clínics aleatoritzats tant per a adolescents com per a adults (Cortese & Coghill, 2018; Faraone & Antshel, 2014).

En relació a l'exercici físic, s'ha publicat recentment una metanàlisi que demostra que la pràctica d'exercici físic contribueix a la millora dels símptomes d'ansietat i de depressió, de comportaments agressius, i de problemes socials en nens que presenten un TDAH. En població adulta, els estudis disponibles sobre les activitats esportives en temps lliure amb un component aeròbic i l'activitat física passiva, es van relacionar amb una millora de la cognició, l'atenció, la inhibició i la impulsivitat. Malgrat això, la literatura sobre els efectes de l'activitat física i l'esport en l'adult amb TDAH, segueix sent relativament escassa (Fritz & O'Connor, 2016; Fuermaier et al., 2014).

Una altra intervenció terapèutica en estudi és la teràpia lumínica, la qual pot regular els ritmes circadians a través de la modulació del sistema dopaminèrgic estriatal (J. S. Mayer et al., 2018).

L'evidència científica indica que la dieta i la suplementació dietètica mitjançant l'administració de probiòtics, prebiòtics i altres nutrients poden ser un tractament alternatiu o coadjuvant per millorar el TDAH (Conlon & Bird, 2014; Ly et al., 2017; Skott et al., 2020). De fet, el suplement amb probiòtics pot revertir la composició de la microbiota intestinal, i modular d'aquesta manera la conducta de l'individu a través de l'eix intestí-cervell (V Richarte et al., 2018).

Les intervencions a nivell dietètic inclouen tant la incorporació de suplementes; com és el cas dels àcids grassos omega-3, com l'exclusió de diferents compostos additius alimentaris (J. T. Nigg et al., 2016; Sonuga-Barke et al., 2013). De fet, la suplementació amb àcids grassos omega-3 s'ha associat a un petit efecte positiu en la millora dels símptomes del TDAH, però limitat en el temps en diferents

metanàlisis (Chang et al., 2018; Hawkey & Nigg, 2014; Lachance et al., 2016; Sonuga-Barke et al., 2013).

Malgrat les diferents opcions de tractaments disponibles, entre un 20-35% dels pacients presenten una resposta inadequada al tractament. En un futur, tenint en compte que els tractaments actuals són parcialment efectius, cal valorar intervencions de característiques més innovadores, com seria l'estimulació del nervi trigèmin (McGough et al., 2019) o tractaments cognitius basats en l'ús de videojocs (Dovis et al., 2015). Paral·lelament, el disseny de nous estudis que permetin identificar els factors de risc involucrats en el TDAH també podrien oferir noves oportunitats a nivell terapèutic (Childress & Sallee, 2014).

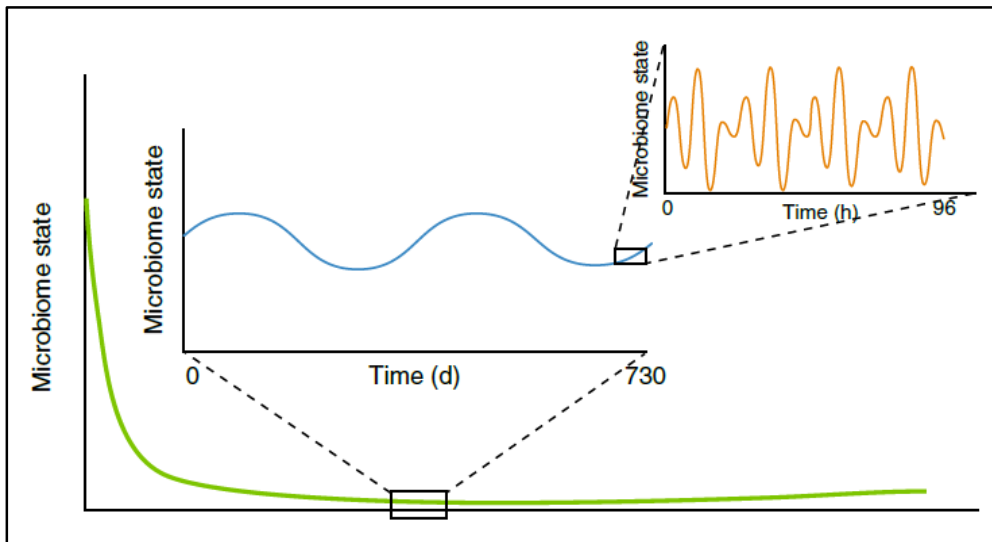
## 2. La microbiota intestinal i els probiòtics en el TDAH

### 2.1. Microbiota i microbioma

Es coneix amb el nom de **microbiota** el conjunt de microorganismes d'estructura simple propis d'un hàbitat determinat (X. Chen et al., 2020; Requena & Velasco, 2020). En el cas dels humans tenim colonitzat per aquest conjunt de microorganismes gran part del nostre cos, incloent-hi regions que comprenen la pell, la boca, el tracte gastrointestinal, la vagina i, fins i tot, la llet materna i la placenta, entre d'altres (Moossavi & Azad, 2020; Schwartz, 2016).

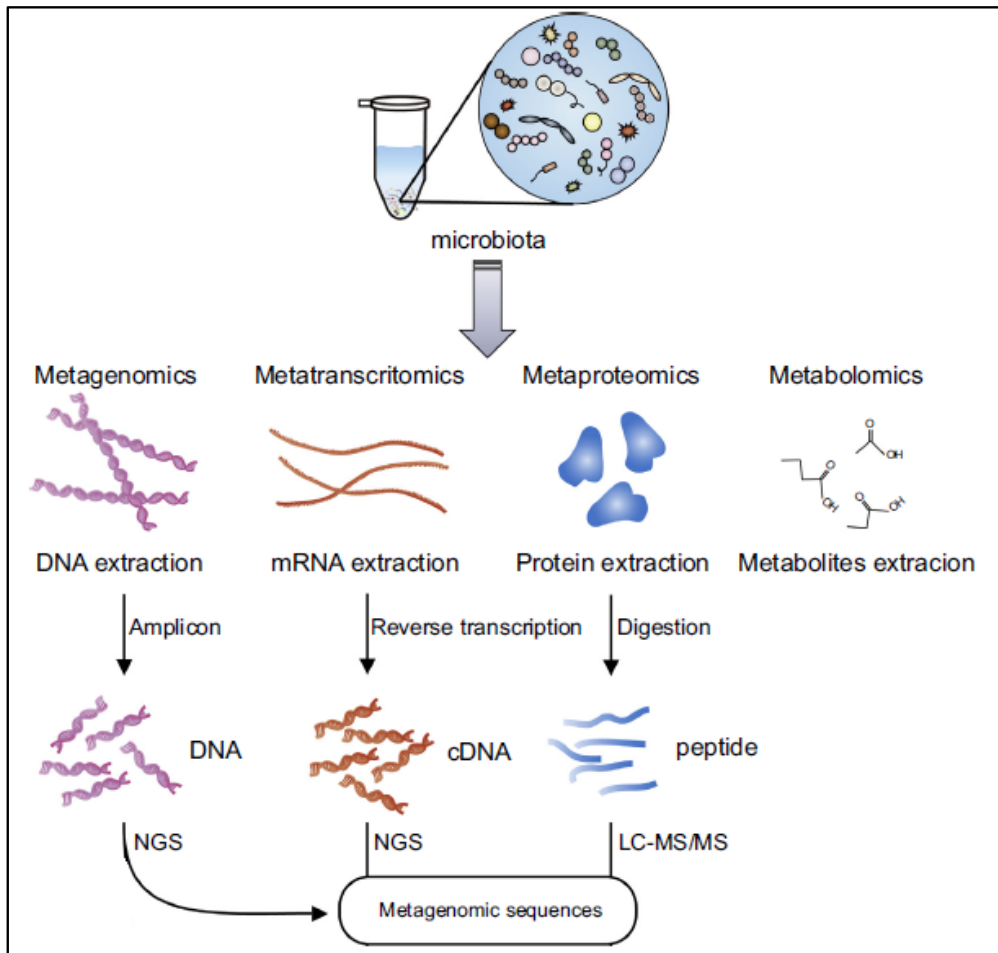
Tradicionalment, la microbiota humana ha estat concebuda com una agrupació formada pràcticament de manera exclusiva per bacteris. No obstant, a dia d'avui es coneix que aquesta és molt més diversa, doncs no només es troba formada per microorganismes unicel·lulars d'estructura procariota, sinó que també la componen altres microorganismes eucariotes com són els protozous, els fongs, els nematodes, així com certs virus (Gregory et al., 2020; Matijašić et al., 2020; Schwartz, 2016). En aquest sentit, s'estima que la microbiota humana comprèn al voltant d'un trilió d'organismes microbians, els quals alberguen globalment més de 9,9 milions de gens no-humans (Schwartz, 2016). Per tant, el conjunt format per aquests microorganismes, els seus genomes i les condicions ambientals presents en l'hàbitat colonitzat conformen el **microbioma** (Requena & Velasco, 2020).

El microbioma humà és extremadament personalitzat i únic en cada individu (Gilbert et al., 2018). A més, a nivell d'un mateix individu, el microbioma és altament dinàmic i, tot i que es sap que s'estableix just després del naixement (J. E. Koenig et al., 2011; Lozupone et al., 2012), la seva composició pot variar durant el transcurs de la vida, tant a curt com a llarg termini (**Figura 1**) (Gilbert et al., 2018; O'Toole, 2012).



**Figura 1.** Dinàmica del microbioma humà. Obtinguda de (Gilbert et al., 2018).

Per tal d'entendre la dinàmica del microbioma humà, així com les seves funcions principals, s'han dut a terme una sèrie de tècniques a gran escala anomenades òmiques (**Figura 2**). D'una banda, la **metagenòmica** recull el genoma dels diferents membres de la microbiota, amb objectiu de caracteritzar-ne la funció gènica. A més, la **metatranscriptòmica** ha permès aprofundir en l'estudi de la regulació i expressió dels gens de la microbiota. D'altra banda, la col·lecció de proteïnes que reflecteixen l'activitat de la microbiota i en permeten investigar la seva funcionalitat rep el nom de **metaproteòmica** (Requena & Velasco, 2020; Schwartz, 2016; Yuqiu Wang et al., 2020; Weinstock, 2012). Així, doncs, gràcies a l'aplicació d'aquestes tècniques s'ha pogut identificar l'existència d'un microbioma saludable fonamental que inclou combinacions gèniques microbianes comunes, així com vies metabòliques i reguladores que conjuntament promouen una ecologia estable i sana en l'hoste (Martiny et al., 2015; Z. Xu et al., 2014).



**Figura 2.** Tècniques òmiques per a l'estudi de la microbiota humana. Obtinguda de (Yuqiu Wang et al., 2020).

El microbioma essencial integra majoritàriament tres tipus de funcions:

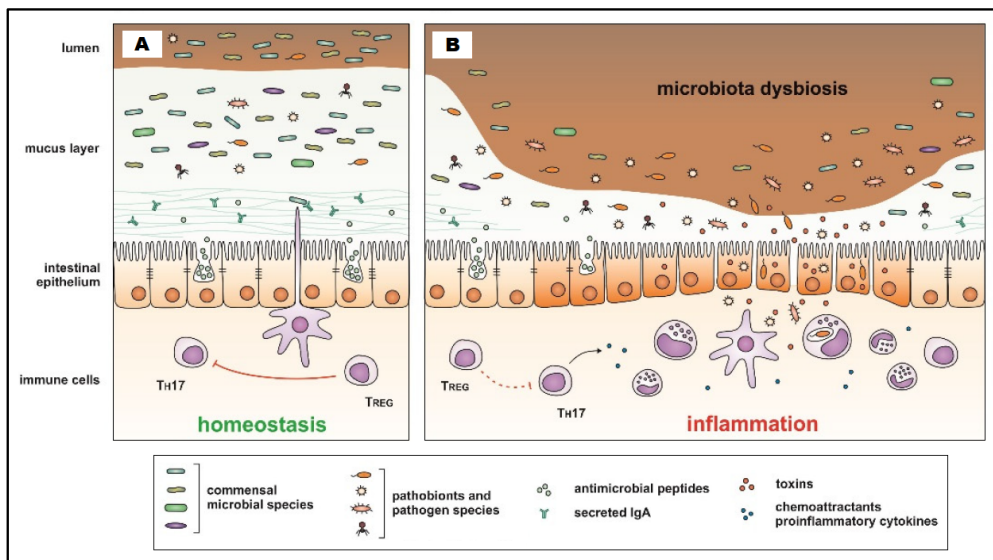
1. Aquelles que fan referència al manteniment de tota vida microbiana, com ara les relacionades amb la transcripció gènica i la traducció de proteïnes, produint components estructurals i energètics (Gevers et al., 2012; Qin et al., 2010; Shafquat et al., 2014).

2. Aquelles encarregades de processos específics de l'associació microbiota-hoste, com són aquells relacionats amb mecanismes d'adhesió a la superfície de les cèl·lules de l'hoste i amb la producció de components essencials, com ara vitamines, en els diferents hàbitats distribuïts al llarg del cos (Gevers et al., 2012; Shafquat et al., 2014).
3. Funcions específiques de cadascuna de les regions del cos o nínxols (Abubucker et al., 2012). En el cas de la pell, per exemple, la seva microbiota contribueix específicament a enfortir la immunitat de l'hoste mitjançant la inhibició directa del creixement de patògens a través de la producció de substàncies bactericides, a més d'enfortir la barrera epidèrmica gràcies a la regulació de la producció de citocines (Sanford & Gallo, 2013). De manera similar, la microbiota de la vagina afavoreix la salut general de l'òrgan a través de processos directes i indirectes sobre els microorganismes patògens i les defenses de l'organisme (Smith & Ravel, 2017). En el cas de la microbiota intestinal, les seves funcions essencials inclouen la degradació de glicosaminoglicans, la producció d'àcids grassos de cadena curta i de lipopolisacàrids específics i l'elaboració de vitamines i aminoàcids essencials (Abubucker et al., 2012; Flint et al., 2012; Qin et al., 2010; Shafquat et al., 2014).

No obstant, més enllà de les tres grans agrupacions de funcionalitats descrites, la complexitat de la interacció microbiota-hoste representa el principal obstacle per aprofundir en la identificació d'altres funcions (Ottman et al., 2012). Per tant, és important destacar com a perspectiva de futur, l'estudi de les funcions i les relacions de la microbiota amb l'hoste juntament amb la integració dels factors ambientals que la influencien, incloent-hi la dieta, la medicació i l'exposició ambiental, entre d'altres, no només

en situacions fisiològiques sinó també en condicions patològiques, on alteracions de la microbiota poden estar intervenint directa o indirectament (Segal et al., 2019).

Precisament, l'alteració o el desequilibri de la població microbiana normal d'un individu, ja sigui com a conseqüència de modificacions quantitatives o qualitatives de la seva composició, localització, funció o activitat metabòlica, rep el nom de **disbiosi (Figura 3)**. Així, un estadi de disbiosi prolongat en el temps està relacionat amb l'aparició de certes malalties, tot i que sovint és difícil establir una relació causal (Schwiertz, 2016). De fet, en la majoria dels casos, es desconeix si una microbiota alterada és causa o conseqüència de malaltia.



**Figura 3.** Homeòstasi (A) i disbiosi (B) de la microbiota intestinal. Obtinguda de (Matijašić et al., 2020).

### 2.1.1. Microbiota intestinal

La **microbiota intestinal humana** està formada per aproximadament 1000 espècies diferents, les quals presenten en total 150 vegades més gens que el genoma humà i han evolucionat conjuntament

amb els humans per donar lloc a una complexa relació de simbiosi (Sommer & Bäckhed, 2013). Per una banda, el tracte gastrointestinal de l'hoste representa l'ambient idoni per a fomentar el creixement microbià i, per altra banda, la microbiota realitza un conjunt de funcions essencials per a l'hoste, com són funcions metabòliques, immunològiques i del neurodesenvolupament (Dethlefsen et al., 2007; Pham & Lawley, 2014).

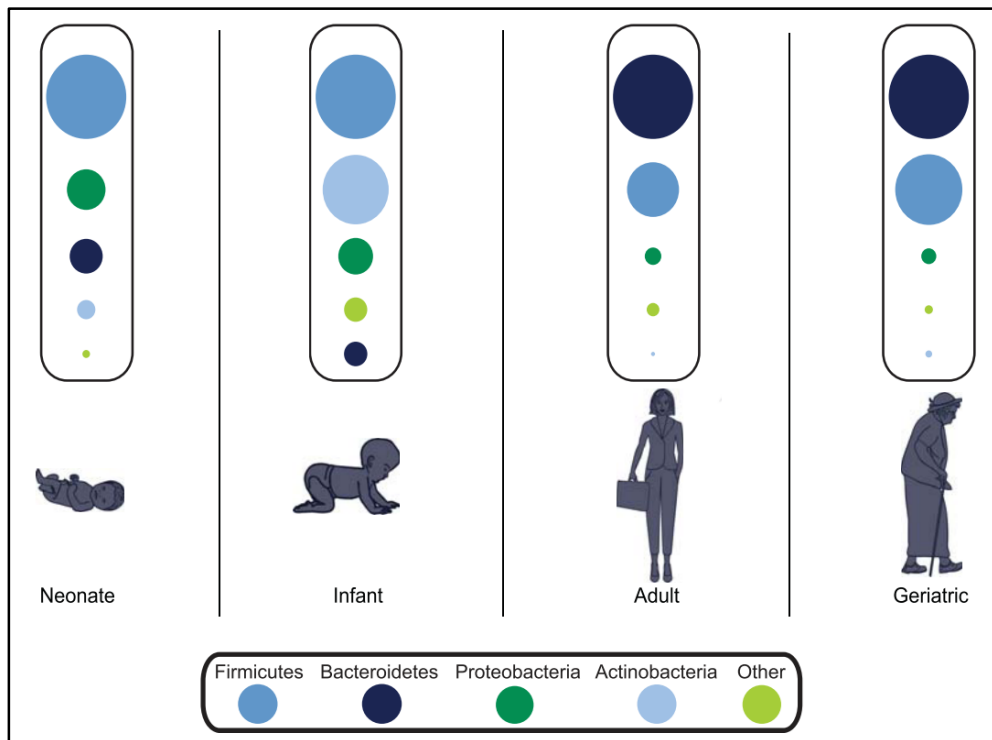
Pertal d'entendre el paper de la microbiota intestinal en la salut dels individus és necessari conèixer com aquesta es forma i evoluciona a mesura que l'edat avança. D'aquesta manera, tot i que fins fa poc es creia que la microbiota intestinal es formava just en el moment del part, estudis recents han demostrat que en realitat el microbioma intestinal s'estableix per colonització *in utero* durant el període de gestació (Greenhalgh et al., 2016).

Aquesta microbiota prenatal té una diversitat limitada, atès que l'ambient intrauterí és un entorn pràcticament estèril, amb excepció de la microbiota materna, la qual constitueix la font principal de microorganismes que colonitzen inicialment el tracte gastrointestinal del fetus (Hollister et al., 2015). De fet, com a potencials fonts de microbis destaquen la microbiota vaginal, els bacteris residents a l'úter i el microbioma gastrointestinal matern (Aagaard et al., 2012, 2014; Romero et al., 2014). De tota manera, es requereixen encara estudis més detallats per caracteritzar totalment l'impacte del microbioma matern sobre la colonització de la descendència.

A partir del moment del part, al tracte gastrointestinal dels nounats s'hi acostuma a establir un microbioma format principalment per *Firmicutes* i *Proteobacteris*, tot i que també s'hi troben *Bacteroidetes* i *Actinobacteris*, els quals tots plegats solen ser indicadors de salut intestinal (Byrne et al., 2015). De fet, diversos estudis han determinat com l'establiment d'aquesta microbiota primerenca evita l'aparició de malalties autoimmunes (Ochoa-Repáraz et al., 2010; Petersen & Round, 2014; Round et al., 2011).



A més, s'ha determinat que la composició del microbioma intestinal humà canvia radicalment durant els primers anys de vida, fins que s'estableix i roman relativament estable, tot i que segueix evolucionant al llarg dels diferents estadis de la vida (**Figura 4**) (Greenhalgh et al., 2016; McBurney et al., 2019). D'aquesta manera, la microbiota intestinal d'un infant difereix força de la d'un noutat, incloent una major quantitat de *Firmicutes* i *Actinobacteris*, i una menor proporció de *Proteobacteris* i *Bacteroidetes* (Greenhalgh et al., 2016). D'altra banda, tant en l'etapa adulta com en la vellesa hi predominen generalment *Bacteroidetes* i *Firmicutes*, sent els *Proteobacteris* i *Actinobacteris* molt més minoritaris (Ley et al., 2008).



**Figura 4.** Evolució de la composició de la microbiota intestinal humana al llarg de la vida. Adaptat de (Greenhalgh et al., 2016).

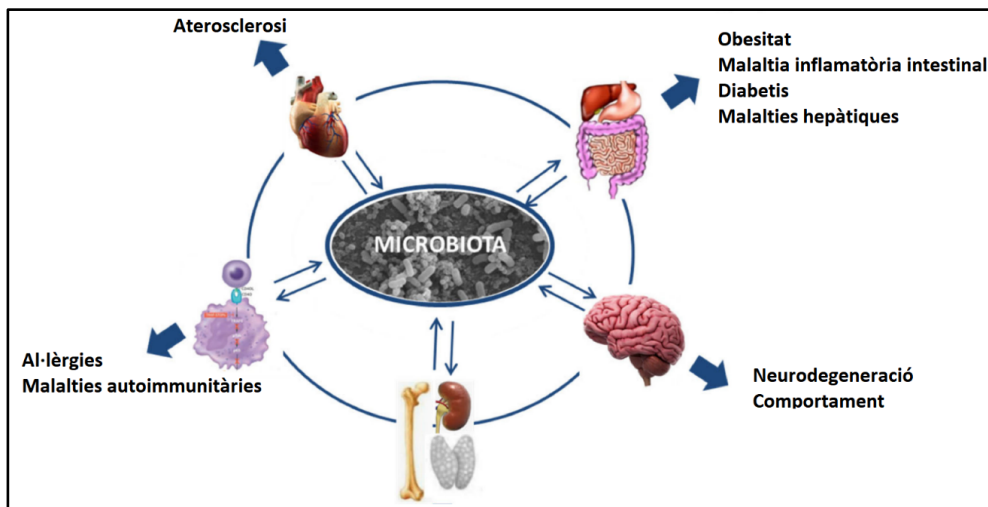
Precisament, donada la seva abundància al tracte gastrointestinal de l'adult, Bacteroidetes i Firmicutes son els integrants de la microbiota intestinal que han estat més estudiats en relació a la ecologia microbiana intestinal. Mentre que els Firmicutes s'associen principalment amb la producció d'energia a partir dels aliments, els Bacteroidetes produeixen àcids grassos de cadena curta a partir de carbohidrats que no son digeribles, fet que ha estat relacionat amb nombrosos beneficis per la salut (Ley et al., 2006; Turnbaugh et al., 2006).

Entre els principals factors ambientals que afecten al desenvolupament i la diversitat microbiana intestinal destaquen, a banda de l'edat i la dieta, altres elements com l'estil de vida, l'estrès, l'activitat física, la higiene, el consum d'alcohol, tabac i altres drogues, així com l'administració d'antibiòtics (Hasan & Yang, 2019). Per altra banda, la genètica de l'hoste també juga un paper rellevant en el manteniment de l'homeòstasi de la microbiota intestinal (Awany et al., 2019; Fan & Pedersen, 2020).

Així, doncs, tots aquests factors poden afavorir l'aparició de canvis en la microbiota intestinal que poden comportar l'alteració de l'homeòstasi i, per tant, l'aparició de disbiosi intestinal, la qual es sol manifestar a través de trastorns digestius com la diarrea, el restrenyiment i la distensió abdominal (Matijašić et al., 2020). En aquest sentit, diversos estudis han evidenciat que la disbiosi intestinal està estretament relacionada amb l'aparició de diverses malalties, no només de caire gastrointestinal, com ara la colitis ulcerosa, la malaltia inflammatòria intestinal, la malaltia de Crohn, sinó també metabòliques com la DM tipus 2, l'obesitat i l'aterosclerosi (Lloyd-Price et al., 2016; Pham & Lawley, 2014) (**Figura 5**).

D'altra banda, alteracions de la microbiota intestinal s'han vinculat també amb la manifestació de trastorns del sistema immune, com son l'asma, la celiàquia, la DM tipus 1 i la pell atòpica, entre altres (Moles & Otaegui, 2020). A més, existeix una estreta relació entre

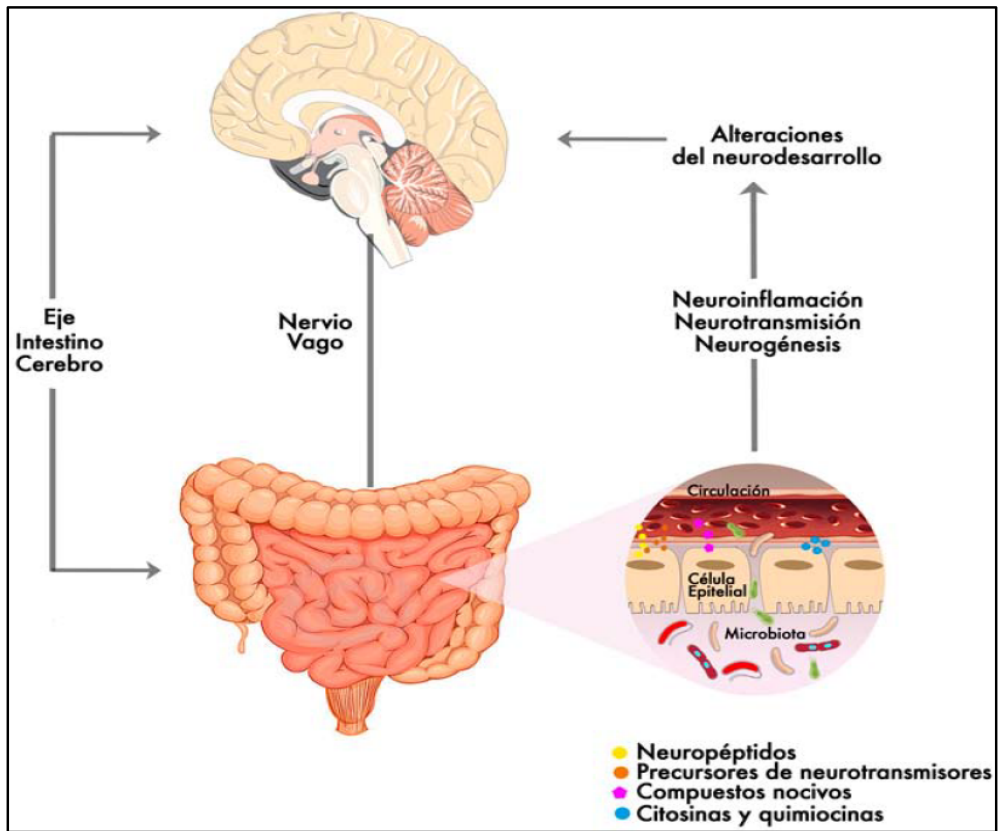
la microbiota intestinal i el cervell, de tal manera que, com veurem seguidament, alteracions del microbioma gastrointestinal poden influir negativament al funcionament del sistema nerviós central (SNC) (Cryan et al., 2019; Cryan & Dinan, 2015) (**Figura 5**).



**Figura 5.** Interaccions microbiota - hoste i la seva relació amb diferents malalties. Adaptat de (Moles & Otaegui, 2020).

## 2.2. Eix intestí-cervell

El concepte d'eix intestí-cervell neix a finals del segle XIX - principis del segle XX, a partir dels estudis de Beaumont, Darwin, Cannon i Pavlov (Aziz et al., 2013; Cryan & Dinan, 2012). Es tracta d'un sistema de comunicació bidireccional entre el tracte gastrointestinal i el sistema nerviós central, gràcies al qual es pot mantenir, per una banda, l'homeòstasi del sistema digestiu i, per altra, regular el comportament i les funcions cognitives (**Figura 6**) (Rhee et al., 2009). Així, doncs, l'eix intestí-cervell integra tant les funcions del tracte gastrointestinal com les emocionals i cognitives del cervell i les relaciona entre elles i amb les funcions perifèriques de l'intestí, així com també amb els sistemes immunitari i entero-endocrí (Carabotti et al., 2015).

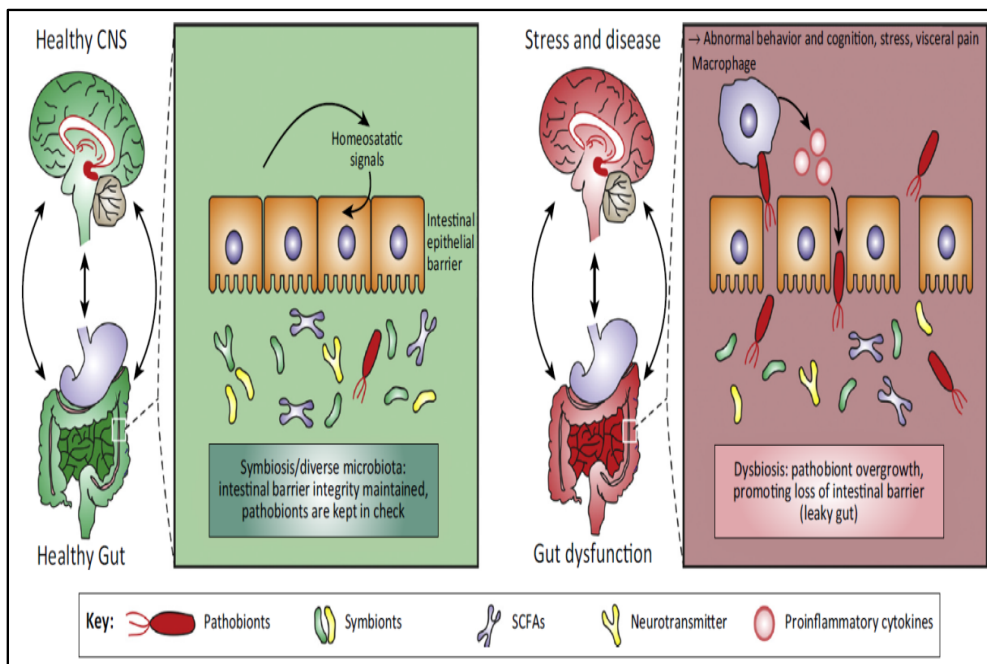


**Figura 6.** Eix intestí-cervell (Vanesa Richarte et al., 2018).

Recentment, dins el sistema de comunicació intestí-cervell ha guanyat rellevància el paper de la microbiota, constituint el que es coneix com a eix microbiota-intestí-cervell (Collins et al., 2012; Morais et al., 2020), el qual representa una complexa xarxa de comunicació entre el tracte gastrointestinal, el seu microbioma i el sistema nerviós (Martin et al., 2018; E. A. Mayer, 2011). Aquest eix inclou tant el SNC com el sistema nerviós autònom (SNA) (simpàtic i parasimpàtic) i el sistema nerviós entèric, així com els sistemes neuro-endocrí i neuro-immunitari (Grenham et al., 2011; Osadchiy et al., 2019).

Així, donada l'estreta relació entre el microbioma intestinal i el sistema nerviós, una situació de disbiosi intestinal podria influir

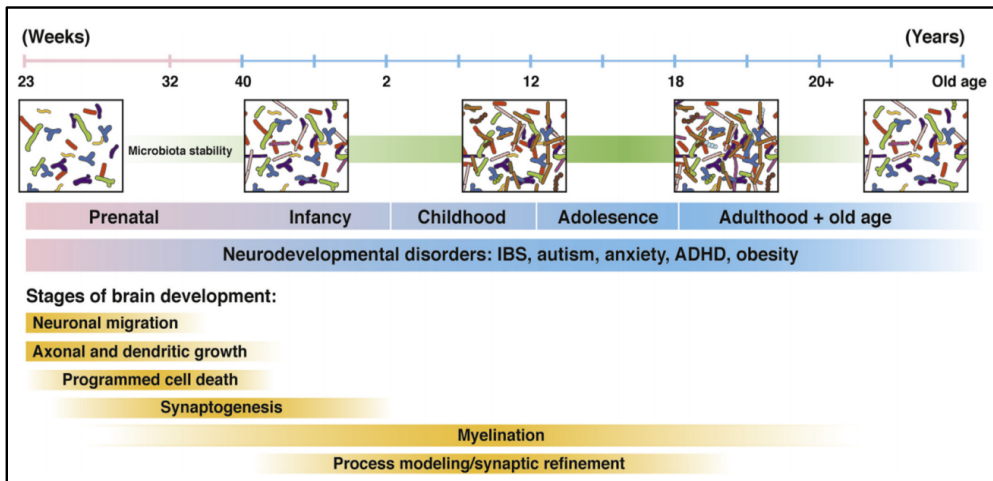
negativament en el funcionament d'aquest últim per mitjà de diverses vies. En aquest sentit, destaquen alteracions de la permeabilitat intestinal, mitjançant les quals es produeix l'entrada d'endotoxines a la sang, la síntesi de neuropèptids, la modulació de la inflamació local i perifèrica, la reducció de l'absorció de nutrients i l'increment de la síntesi de substàncies nocives, així com alteracions de la proliferació bacteriana intestinal autòctona i la colonització per part de patògens intestinals, produint-se en conseqüència afectacions a nivell del SNC (**Figura 7**) (Dinan & Cryan, 2017a; Vanesa Richarte et al., 2018).



**Figura 7.** Comunicació microbiota-intestí-cervell en situacions d'homeòstasi i de disbiosi Obtinguda de (Borre et al., 2014).

Per altra banda, tal i com es fa referència anteriorment, l'establiment inicial de la microbiota intestinal té lloc *in utero* (Greenhalgh et al., 2016), paral·lelament al desenvolupament cerebral, dos processos que comparteixen finestres crítiques en el desenvolupament,

sent el període més susceptible el comprés entre el naixement i l'adolescència (**Figura 8**) (Osadchiy et al., 2019). En aquest sentit, alteracions que afectin a l'eix microbiota-intestí-cervell des de les etapes més primerenques fins a l'adolescència poden repercutir en la salut global de l'individu i, especialment, en la seva salut mental, afavorint el risc de presentar trastorns del neurodesenvolupament (Borre et al., 2014; Grenham et al., 2011).



**Figura 8.** Desenvolupament de la microbiota intestinal i del cervell. Obtinguda de (Osadchiy et al., 2019).

De fet, cada cop hi ha una major evidència clínica que l'ecosistema microbià intestinal està implicat en diferents patologies a nivell neuropsiquiàtric (Bioque et al., 2021). No obstant, es requereix encara la realització d'estudis que vagin més enllà i aconseguixin desxifrar quin és el paper de l'eix microbiota-intestí-cervell en els trastorns neurològics i psiquiàtrics, amb l'objectiu d'identificar nous biomarcadors i noves dianes terapèutiques que afavoreixin diagnòstics més primerencs i millores a nivell terapèutic (Iannone et al., 2019).

### **2.3. Microbiota i trastorns del neurodesenvolupament**

Nombroses evidències científiques obtingudes al llarg dels darrers anys indiquen que existeix una relació entre les alteracions a nivell de la microbiota intestinal i el desenvolupament tant de malalties neurodegeneratives, com son la malaltia d'Alzheimer, la malaltia de Parkinson l'esclerosi múltiple i l'esclerosi lateral amiotròfica, com de trastorns psiquiàtrics. Destaquen els trastorns d'ansietat, la depressió, el trastorn bipolar, l'esquizofrènia, l'autisme i el TDAH (Bioque et al., 2021; Dam et al., 2019; Dinan & Cryan, 2017a; Fan & Pedersen, 2020; Kowalski & Mulak, 2019; Martin et al., 2018; Morais et al., 2020; Quigley, 2017; Shen, 2020; Tanaka et al., 2017; B. Wang et al., 2017).

En relació amb les malalties neurodegeneratives, la hipòtesi més rellevant relaciona la microbiota intestinal amb l'activació del sistema immunitari a través de danys en la barrera intestinal. En aquest sentit, es desencadena una resposta inflamatòria sistèmica que a la vegada condueix a una disfunció de la barrera hematoencefàlica promovent la neuroinflamació i, com a conseqüència, el dany neuronal i la neurodegeneració (Dinan & Cryan, 2017b).

En el cas de la malaltia d'Alzheimer, per exemple, s'ha descrit una associació entre certes substàncies derivades de la microbiota intestinal, com els àcids grassos de cadena curta i el lipopolisacàrid, i l'amiloïdosi cerebral característica de la malaltia, probablement com a conseqüència d'una disfunció endotelial (Kowalski & Mulak, 2019; Marizzoni et al., 2020). Així mateix, alteracions en la concentració d'àcids grassos de cadena curta així com també en la composició de la microbiota intestinal, s'han relacionat amb la malaltia de Parkinson (Shen, 2020). Per tant, aquestes substàncies podrien ser considerades com a biomarcadors de la relació existent entre la microbiota intestinal i les malalties neurodegeneratives (Ma et al., 2019; Martin et al., 2018).

De forma similar, en quant a la relació entre les alteracions de la microbiota intestinal i els trastorns psiquiàtrics, diversos estudis

han determinat alteracions en la composició microbiana fecal de pacients amb esquizofrènia, trastorn bipolar i depressió, comparat amb controls sans (Bioque et al., 2021).

En aquest sentit, s'han observat recomptes inferiors de *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*, els quals es creu que tenen un efecte beneficiós en la resposta a l'estrès, en pacients amb depressió en comparació amb individus control (Aizawa et al., 2016). Per altra banda, *Bacteroidetes* i *Proteobacteris* són més abundants en pacients amb depressió major en comparació amb pacients amb remissió de la clínica depressiva o subjectes sans (Haiyin Jiang et al., 2015).

Adicionalment, l'administració experimental de lipopolisacàrid s'ha relacionat amb la presència de trastorns d'ansietat i depressió en individus sans, fet que reforça la implicació de la microbiota en l'etiopatogènia d'aquests trastorns (Fond et al., 2015).

De la mateixa manera, cal fer un esment específic al TEA, on nombrosos estudis han revelat alteracions en la composició de la microbiota intestinal de pacients amb TEA en comparació amb individus control. En aquest sentit, treballs realitzats a principis dels anys 2000 ja revelaven recomptes superiors dels grups bacterians *Clostridium*, *Bacteroidetes* i *Desulfovibrio*, així com una disminució de *Firmicutes* i *Bifidobacterium* en nens amb diagnòstic d'autisme (Finegold et al., 2002; Song et al., 2004). Posteriorment, es van identificar una sèrie d'alteracions a nivell de la permeabilitat intestinal tant en pacients amb TEA com en familiars de primer grau (De Magistris et al., 2010; Finegold et al., 2010; Yap et al., 2010).

Més recentment, en una metanàlisi publicada l'any 2020, a partir de 18 estudis que inclouen un total de 493 infants amb TEA i 404 controls, es conclou que existeix un augment del nombre de *Bacteroidetes*, *Firmicutes* i *Actinobacteria* en els pacients amb TEA comparat amb els controls (Iglesias-vázquez et al., 2020). Concretament, es detecta un increment dels gèneres *Bacteroides*,



*Parabacteroides*, *Clostridium*, *Faecalibacterium* i *Phascolarctobacterium* i una disminució de les poblacions de *Coprococcus* i *Bifidobacterium* (Iglesias-vázquez et al., 2020).

En la mateixa línia, en dos treballs de revisió publicats recentment, on es comparen 26 i 28 estudis, respectivament, es determina globalment un increment de *Clostridium* i una disminució de *Bifidobacterium* en pacients diagnosticats amb autisme en comparació amb individus control, malgrat l'heterogeneïtat present en els diferents estudis d'investigació (Bezawada et al., 2020; Scharf et al., 2019).

Aquestes variacions podrien ser conseqüència de les diferents metodologies utilitzades en el conjunt dels estudis avaluats, així com de les diferències en quant a estils de vida i hàbits alimentaris de les cohorts analitzades procedents de diferents països i zones demogràfiques (Roussin et al., 2020). A més, l'edat dels infants difereix en els estudis analitzats, incloent-hi edats tant primerenques com els 2 anys de vida, moment en el que la microbiota intestinal no es troba encara totalment estabilitzada (Stewart et al., 2018).

No obstant, tot i l'heterogeneïtat observada, aquests treballs confirmen la manifestació de processos de disbiosi de la microbiota intestinal en pacients amb TEA. Més concretament, la majoria dels estudis coincideixen en descriure un augment significatiu de bacteris perjudicials, com *Clostridium*, i disminució de bacteris beneficiosos, com *Bifidobacterium* (Bezawada et al., 2020; Ho et al., 2020; Roussin et al., 2020).

Generalment, en situació d'homeòstasi, el 70% dels microorganismes que conformen la microbiota intestinal son gram negatius, mentre que el 30% restant dels bacteris son gram positius (Pérez Gutiérrez et al., 2018). Tanmateix, en pacients diagnosticats de TEA aquesta proporció es troba alterada, havent-hi una major proporció de bacteris gram negatius, fet que comporta un augment dels nivells de lipopolisacàrid i de citocines pro-inflamatòries (Coretti et al., 2018). De fet, la presència

de nivells elevats de lipopolisacàrid en sang en pacients amb TEA s'ha relacionat amb un increment de l'activació de la micròglia i, per tant, amb un potent efecte a nivell neuro-inflamatori, provocant una disregulació de l'eix microbiota-intestí-cervell i dels seus mediadors (Emanuele et al., 2010; Moradi et al., 2020).

Paral·lelament, en un estudi dut a terme en un model murí l'any 2019 amb microbiota humana procedent d'individus amb autisme i controls, els ratolins que albergaven microorganismes procedents de pacients van mostrar alteracions conductuals rellevants (Sharon et al., 2019).

Per tant, considerant la connexió entre l'intestí, la microbiota i el cervell, el fet de modular el microbioma intestinal, no només mitjançant antibiòtics, sinó també amb l'administració de prebiòtics i probiòtics i la realització de transplantaments de microbiota representa una diana terapèutica per als TEA (Prantera et al., 2012; Tillisch et al., 2013; Youngster et al., 2014). Per una banda, s'ha observat com el tractament amb determinats antibiòtics en pacients amb TEA, afaforeix una millora a nivell de les seves habilitats cognitives (Sandler et al., 2000). D'altra banda, estudis recents han evidenciat com el transplantament de microbiota fecal pot transformar el microbioma disbiòtic dels pacients en un microbioma saludable gràcies a la introducció de microorganismes comensals procedents de donants sans (Kang et al., 2017, 2019).

Per últim, la disbiosi intestinal observada en pacients amb TEA s'ha relacionat amb el grau de severitat de la simptomatologia clínica (Iglesias-vázquez et al., 2020). No obstant, es requereixen encara més estudis que permetin obtenir un millor coneixement de les alteracions descrites, així com dels mecanismes subjacents.

### **2.3.1. Microbiota intestinal i TDAH**

Diversos treballs han identificat alteracions en la composició de la microbiota intestinal de pacients amb TDAH en comparació amb

individus control. Particularment, estudis portats a terme en els darrers anys en pacients amb TDAH han demostrat l'existència de correlacions entre els símptomes associats al trastorn i diferents grups taxonòmics microbians (Boonchooduang et al., 2020; Checa-ros et al., 2021; Cynthia Sukmajaya et al., 2021; Jurek et al., 2020).

Així, doncs, hi ha evidències de l'existència d'una diversitat microbiana intestinal diferencial, tant pel que fa a la composició bacteriana com a l'abundància relativa d'aquesta, en pacients TDAH comparat amb individus control (Aarts et al., 2017; Boonchooduang et al., 2020; Checa-ros et al., 2021; M. H. Chen et al., 2018; Cynthia Sukmajaya et al., 2021; Huang et al., 2020; Prehn-Kristensen et al., 2018; Szopinska-Tokov et al., 2020; L. J. Wang et al., 2020). Més concretament, estudis recents han determinat un augment del nombre de microorganismes com *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Neisseria*, *Enterococcus* i *Clostridials Ruminococcaceae*, així com l'existència d'una associació entre proteobacteris del gènere *Desulfovibrio* i el TDAH (Aarts et al., 2017; Cheng et al., 2020; Prehn-Kristensen et al., 2018; Szopinska-Tokov et al., 2020; Wan et al., 2020; L. J. Wang et al., 2020) (**Taula 9**).

Per altra banda, s'ha identificat una disminució en l'abundància relativa de bacteris com *Faecalibacterium*, *Odoribacter*, *Veillonellaceae*, *Bifidobacterium* i d'alguns *Bacteroidetes* i *Clostridials* al tracte gastrointestinal de pacients diagnosticats de TDAH, en comparació amb individus control (Aarts et al., 2017; Hai yin Jiang et al., 2018; Stevens et al., 2019; Wan et al., 2020). A més, en un treball publicat recentment s'ha identificat una major proporció de *Bacteroidetes* (*Bacteroides ovatus* i *Sutterella stercoricanis*) en individus control comparat amb individus diagnosticats de TDAH (L. J. Wang et al., 2020) (**Taula 9**).

Tal i com es pot observar, hi ha certa discordança entre els resultats obtinguts en els diferents treballs citats anteriorment. En aquest sentit, cal destacar la mida considerablement reduïda de la mostra

analitzada en la majoria d'estudis, d'entre 10 i 51 pacients amb TDAH, i l'edat dels pacients que participen en els estudis, amb mitjanes entre els 8,4 i els 19,5 anys, els quals es centren principalment en població infanto-juvenil (**Taula 9**). No obstant, tot i l'heterogeneïtat observada, aquests treballs confirmen la manifestació de processos de disbiosi de la microbiota intestinal en pacients amb TDAH.

MICROBIOTA INTESTINAL							
	N	MITJANA EDAT	ACTINOBACTERIA	BACTEROIDETES	FIRMICUTES	PROTEO-BACTERIA	REF.
<b>TDAH</b>	30	8,4		Disminució <i>B. coprocola</i> ; increment <i>B. uniformis</i>			(L. J. Wang et al., 2020)
<b>CONTROL</b>	30	9,3		Increment <i>B. ovatus</i> i <i>S. stercoricanis</i>			
<b>TDAH</b>	19	19,5	Increment <i>Bifidobacterium</i>		Disminució <i>Clostridials</i>		(Aarts et al., 2017)
<b>CONTROL</b>	77	27,1					
<b>TDAH</b>	14	11,9		Increment <i>Bacteroides</i>		Increment <i>Neisseria</i>	(Prehn-Kristensen et al., 2018)
<b>CONTROL</b>	17	13,1					
<b>TDAH</b>	41	20,2			Increment <i>Clostridials</i> <i>Ruminococcaceae</i>		(Szopinska-Tokov et al., 2020)
<b>CONTROL</b>	47	20,5					
<b>TDAH</b>	17	8		Disminució <i>Odoribacter</i>	Disminució <i>Faecalibacterium</i> i <i>Veillonellaceae</i> ; increment <i>Enterococcus</i>		(Wan et al., 2020)
<b>CONTROL</b>	17	8					
<b>TDAH</b>	51	8,5			Disminució <i>Faecalibacterium</i>		(Hai yin Jiang et al., 2018)
<b>CONTROL</b>	32	8,5					
<b>TDAH</b>	10	9,3	Disminució <i>Bifidobacterium</i>				(Stevens et al., 2019)
<b>CONTROL</b>	7	10,3					

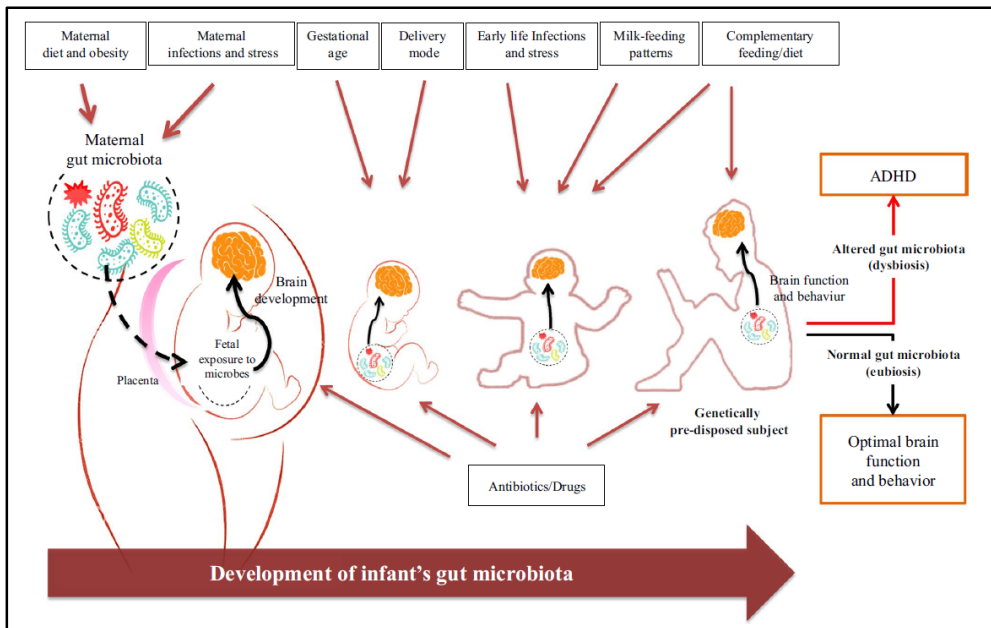
**Taula 9.** Principals alteracions de la microbiota intestinal en infants i adolescents amb TDAH. Adaptat de (Boonchooduang et al., 2020; Checaros et al., 2021; Cynthia Sukmajaya et al., 2021).

Per una banda, pel que fa als possibles factors ambientals associats a les alteracions de la microbiota intestinal en pacients amb TDAH, alguns estudis senyalen l'estrès maternal, així com l'administració de paracetamol durant l'embaràs, com a factors de risc per al desenvolupament de TDAH en els infants (Ronald et al., 2011; Ystrom et al., 2017). Aquests factors ambientals causarien alteracions en la microbiota intestinal materna que afectarien la composició del microbioma i en conseqüència de la descendència, i per tant, al correcte desenvolupament cerebral d'aquesta (Jašarević et al., 2015).

En aquest sentit, diversos treballs remarquen la rellevància de l'alteració a nivell de la composició de la microbiota intestinal durant els primers anys de vida de l'individu, en el fet de presentar un TDAH al llarg de la vida. De fet, el període perinatal representa un moment crucial per a l'establiment de la microbiota de l'infant, de fet ha estat considerat com un moment clau per a la modulació del desenvolupament cerebral per mitjà de la microbiota intestinal (Ystrom et al., 2017). Possiblement, la microbiota intestinal ja es vegi alterada en la descendència durant aquestes finestres temporals crítiques per al desenvolupament neuronal, molt abans que apareguin les manifestacions clíniques (Boonchooduang et al., 2020).

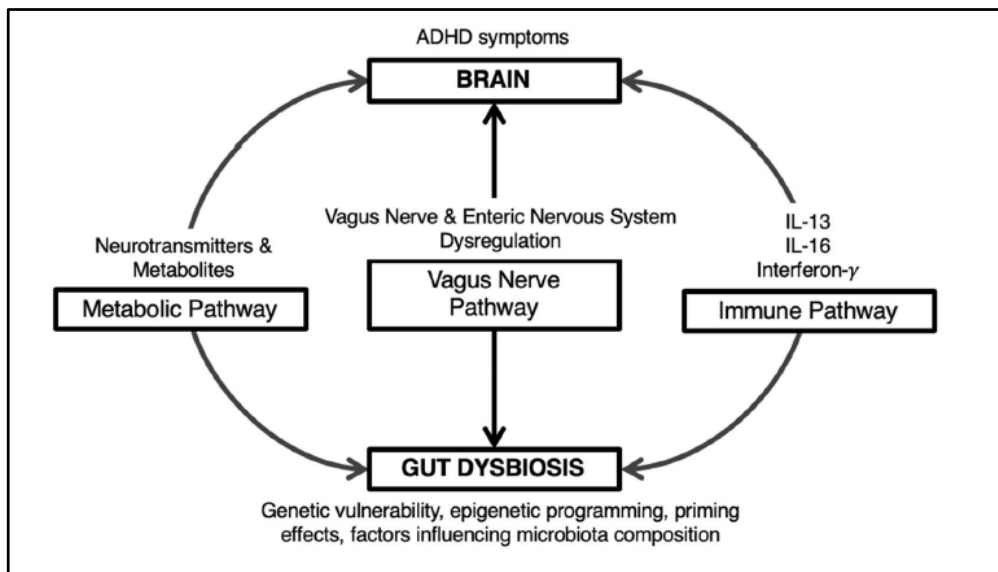
En aquest sentit, el tipus de part, l'edat gestacional i la salut materna, així com múltiples factors ambientals estressants durant els primers anys de vida relacionats amb la lactància materna, la ingesta d'àcids grassos de cadena curta i poliinsaturats, l'exposició a antibiòtics i la suplementació probiòtica, juguen un paper rellevant en l'alteració de la microbiota intestinal durant aquests períodes crítics relacionats amb l'etiopatogènia dels trastorns del neurodesenvolupament com el TDAH (Cenit et al., 2017) (**Figura 10**). Per tant, es considera que la composició de la microbiota intestinal durant la infantesa, establerta sota la influència d'aquests

factors ambientals, pot contribuir a llarg termini a la modulació del risc de desenvolupar TDAH (Bull-Larsen & Mohajeri, 2019).



**Figura 10.** Factors ambientals que influeixen el desenvolupament de la microbiota intestinal en infants i que s'han associat amb el risc de desenvolupar TDAH. Obtinguda de (Cenit et al., 2017).

D'altra banda, pel que fa als mecanismes subjacents a l'impacte de la disbiosi intestinal en la manifestació de simptomatologia associada al TDAH, existeixen tres vies possibles a través de les quals la microbiota intestinal podria influenciar el desenvolupament del cervell i en conseqüència, de la conducta: la via metabòlica, la via del nervi vague i la via immunològica (Boonchooduang et al., 2020; Dam et al., 2019; Sandgren & Brummer, 2018) (**Figura 11**).



**Figura 11.** Possibles mecanismes d'enllaç entre l'eix microbiota-intestí-cervell i el TDAH. Obtinguda de (Boonchooduang et al., 2020).

En primer lloc, la via metabòlica representa la interacció del microbioma amb l'epigenoma i el metaboloma de l'individu. Aquest circuit relaciona la disbiosi intestinal amb el TDAH a través d'una desregulació de la síntesi de neurotransmissors i metabòlits (Dam et al., 2019). De fet, diverses evidències relacionen la síntesi de neurotransmissors per part de la microbiota amb la simptomatologia del TDAH, com ara la producció de serotonina per *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Escherichia*, *Morganella* i *Klebsiella*, de dopamina per *Bifidobacterium* i d'àcid gamma-aminobutíric (GABA) per *Lactobacillus*, *Escherichia* i *Bifidobacterium*, (Clarke et al., 2014; Lyte & Cryan, 2014; O'Mahony et al., 2015). Malgrat això, cal tenir en compte la manca d'evidència de la capacitat dels neurotransmissors intestinals de travessar directament la barrera hematoencefàlica o d'afectar de manera directa la funció cerebral en el TDAH (Boonchooduang et al., 2020). No obstant, treballs recents han identificat la producció de triptòfan i altres molècules derivades de la microbiota intestinal, com el propionat d'imidazole,

els quals serien capaços de creuar la barrera hematoencefàlica i participar en la síntesi de neurotransmissors a nivell cerebral (Dodd et al., 2017; Höglund et al., 2019; Swann et al., 2020).

En segon lloc, pel que fa a la via del nervi vague, diversos estudis assenyalen la relació entre l'alteració de la senyalització vagal i la reactivitat del sistema nerviós parasimpàtic en pacients diagnosticats amb TDAH (J. Koenig et al., 2017; Sandgren & Brummer, 2018). El nervi vague actua com una important via de comunicació entre les bactèries intestinals i el cervell, per tant podria contemplar-se com alternativa per al desenvolupament de nous tractaments per al TDAH basats en la microbiota intestinal (Foster et al., 2017). No obstant, tot i que els efectes de l'electroestimulació del nervi vague encara no han estat estudiats directament en pacients amb TDAH, l'estimulació del nervi trigemin s'ha dut a terme recentment en infants diagnosticats de TDAH, resultant efectiva en la millora dels símptomes després de 4 i 8 setmanes de tractament, fet que suggereix el paper potencial d'una disminució de l'estimulació parasimpàtica en la fisiopatologia del TDAH (McGough et al., 2014, 2019).

Per últim, la via immunològica relaciona la disbiosi intestinal amb el TDAH per mitjà de la desregulació del sistema immunitari, posant-se de manifest a través de l'increment dels nivells circulants de citocines pro-inflamatòries com les interleucines 13 (IL-13) i 16 (IL-16), l'interferó gamma (IFN- $\gamma$ ) i el factor de necrosi tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (Oades, Myint, Dauvermann, Schimmelmann, & Schwarz, 2010). Així, diversos treballs remarquen la presència de canvis en la permeabilitat intestinal associats a processos de disbiosi, fet que comporta una inflamació a nivell sistèmic i desregulació del sistema immunitari (Felix et al., 2016; Yadav et al., 2017).

D'aquesta manera, la inflamació sistèmica contribuiria a la destrucció gradual de la barrera hematoencefàlica i al desenvolupament dels processos neuro-inflamatoris observats



en pacients amb TDAH (Donev & Thome, 2010). A més, alguns metabòlits intestinals com els àcids grassos de cadena curta influeixen també la comunicació i la funció cerebral per mitjà del sistema immunitari (Boonchooduang et al., 2020). Per una banda, els àcids grassos de cadena curta modulen el sistema immune de forma indirecta regulant la secreció d'interleucines i, per una altra, actuen directament sobre cèl·lules presentadores d'antigen cerebrals (Rooks & Garrett, 2016).

En resum, aquestes tres vies a través de les quals la microbiota intestinal influiria en el desenvolupament cerebral i conductual dels individus, reforcen l'existència d'una relació entre l'eix microbiota-intestí-cervell i el TDAH. No obstant, és necessari dur a terme noves investigacions que permetin obtenir un coneixement més en profunditat sobre el paper de l'eix microbiota-intestí-cervell en el TDAH.

#### **2.4. Probiòtics com a intervenció en els trastorns del neurodesenvolupament**

Entre les principals opcions terapèutiques cal destacar l'administració de microorganismes potencialment beneficiosos, com els **probiòtics**; components que estimulen el creixement de determinats microorganismes avantatjats per a la salut, com els **prebiòtics**, o una combinació d'ambdues estratègies, mitjançant l'administració de **sinbiòtics** (Candela et al., 2008; de Vrese & Schrezenmeir, 2008; Kolida & Gibson, 2011; Lozupone et al., 2012).

Tal i com es menciona anteriorment, atesa la relació entre la microbiota intestinal i el cervell, no es d'estranyar que s'hagi considerat aquest microbioma com una diana terapèutica potencial per a diferents trastorns del neurodesenvolupament, com poden ser l'autisme i el TDAH (Checa-ros et al., 2021). En aquest sentit, el terme probiòtic, com s'ha explicat prèviament, fa referència a

microorganismes no-patògens vius que promouen l'estat de salut de l'organisme hoste mitjançant la millora de les seves condicions fisiològiques, sempre i quan siguin administrats en dosis adequades (Hill et al., 2014). A dia d'avui, els gèneres més investigats per la seva funció probiòtica son *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* (Saad et al., 2013).

Diversos estudis assenyalen el paper dels probiòtics en la funció cerebral, concretament com a moduladors del comportament. Així, doncs, s'han utilitzat probiòtics amb diferents combinacions de soques bacterianes per avaluar-ne els seus efectes beneficiosos en diversos contextos conductuals com la depressió, l'estrès, l'atenció i el processament de les emocions (Palacios-García & Parada, 2020). A més, l'administració de probiòtics i prebiòtics en controls sans ha demostrat millorar l'estat d'ànim i reduir els símptomes d'ansietat (Martin et al., 2018).

En el cas del TEA, s'han dut a terme diversos assajos clínics sobre l'efecte dels probiòtics en infants amb autisme (Chidambaram et al., 2020; Fattorusso, Genova, et al., 2019). Particularment, alguns estudis recents han avaluat l'efecte de tractaments amb bacteris probiòtics del gènere *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*) en pacients d'entre 3 i 13 anys, tot observant millores en el comportament antisocial, l'ansietat, la comunicació i en el nivell de concentració, a més de reduir-ne les puntuacions obtingudes en l'escala d'avaluació de símptomes ATEC (Autism Treatment Evaluation Checklist) (Fattorusso, Di Genova, et al., 2019). No obstant, tot i que aquests estudis han reportat millores a nivell conductual en infants amb TEA, altres assajos no han observat canvis després de l'administració dels probiòtics. Així, doncs, tenint en compte aquestes diferències, les quals poden venir donades pel tipus de probiòtic, la mida mostral, la duració del tractament i els instruments d'avaluació utilitzats, aquests resultats són prometedors

però encara insuficients per a poder establir amb certesa els efectes beneficiosos de les intervencions probiòtiques sobre el comportament en l'autisme (Roussin et al., 2020).

Similarment, en el cas del TDAH, alguns estudis suggereixen que la intervenció primerenca amb probiòtics podria prevenir l'aparició del trastorn. Concretament, en un estudi longitudinal realitzat amb 75 infants que rebien un suplement amb *L. rhamnosus* durant els primers mesos de vida s'ha descrit una disminució del risc de desenvolupar TDAH a l'edat de 13 anys (Pärty et al., 2015).

Tanmateix, en un estudi observacional dut a terme amb 2467 infants que havien presentat baix pes al néixer, no es va determinar cap associació entre el tractament probiòtic i les alteracions a nivell cognitiu, tot i que aquells que havien estat alimentats amb llet materna durant 3 mesos o més sí que presenten menys símptomes relacionats amb inatenció i hiperactivitat (Checa-ros et al., 2021). A més, en un assaig publicat l'any 2020 sobre els efectes del tractament amb simbiòtics (combinació de probiòtics i prebiòtics) en infants i adults amb TDAH no s'observen diferències significatives entre els grups (simbiòtics i placebo) pel que fa a la millora de símptomes conductuals, només una petita tendència a la baixa pel grup tractat amb simbiòtics (Skott et al., 2020).

Així, doncs, els estudis actuals relacionats amb els probiòtics com a intervenció per al trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat encara presenten resultats heterogenis deguts també, principalment, a diferències metodològiques que inclouen, a banda de les ja mencionades, la identificació de factors de confusió, l'ús de diferents tècniques d'anàlisi del microbioma i l'administració combinada de probiòtics i prebiòtics (simbiòtics). Per tant, en un futur cal tenir en compte aquestes limitacions i disposar de protocols més estandarditzats que puguin facilitar l'obtenció de resultats més homogenis (Checa-ros et al., 2021).

En conclusió, és necessari dur a terme noves investigacions que permetin obtenir un coneixement més en profunditat sobre possibles intervencions terapèutiques o profilàctiques que s'encarreguin de revertir l'estat de disbiosi present en els trastorns del neurodesenvolupament (Sivamaruthi et al., 2020; Skott et al., 2020).



# HIPÒTESIS I OBJECTIUS

---



# HIPÒTESIS I OBJECTIUS

## 1. Hipòtesi 1:

Donades les evidències següents:

Es disposa d'instruments d'avaluació diagnòstica del TDAH validats en població adulta amb bones propietats psicomètriques.

Les diferents escales i qüestionaris permeten valorar tant la presència i gravetat de la simptomatologia actual com també avaluar retrospectivament la presència dels símptomes a la infància i l'adolescència.

L'ADHD Rating Scale (ADHD-RS) és una escala de 18 ítems que corresponen als símptomes clínics dels criteris DSM-IV (1994), que mesura la simptomatologia pròpia del TDAH en població adulta.

Es plantegen com a hipòtesis:

- La versió en espanyol de l'ADHD Rating Scale (ADHD-RS) presenta unes bones propietats psicomètriques que permeten valorar la intensitat dels símptomes de TDAH en població espanyola.
- La versió en espanyol de l'ADHD Rating Scale (ADHD-RS) presenta diferents punts de tall segons les diferents presentacions clíniques del TDAH.

### Objectiu 1:

- Avaluar la validesa de criteri de la versió autoinformada i traduïda a l'espanyol de l'ADHD-RS en població adulta amb TDAH.



- Avaluar la validesa interna de la versió autoinformada i traduïda a l'espanyol de l'ADHD-RS en població adulta amb TDAH.
- Estudiar les propietats psicomètriques d'una nova proposta de puntuació del qüestionari ADHD-RS segons la presentació clínica de TDAH.

## **Hipòtesi 2:**

Donades les evidències següents:

El microbioma intestinal exerceix un paper important en la regulació bidireccional de l'eix intestí-cervell.

Els metabolits de la microbiota intestinal influeixen en la funció, la cognició i el comportament del cervell al modular els nivells dels neurotransmissors.

Existeix una relació entre la microbiota intestinal i el desenvolupament de malalties neurològiques i psiquiàtriques.

En població infanto-juvenil, s'ha observat una correlació entre el TDAH i la composició bacteriana i/o abundància relativa de diferents taxons bacterians en comparació a individus control.

Els probiòtics poden revertir la composició de la microbiota intestinal, i modular d'aquesta manera la conducta a través de l'eix intestí-cervell.

La intervenció amb un suplement probiòtic durant les primeres etapes de la vida redueix posteriorment el risc de presentar un trastorn del neurodesenvolupament.

Es plantegen com a hipòtesis:

- Els pacients adults amb TDAH presenten un perfil de microbiota intestinal diferent al dels individus control.

- El perfil de la microbiota intestinal permetrà diferenciar subtipus clínics de TDAH en funció de la simptomatologia i gravetat clínica.
- La modificació de la microbiota intestinal a partir d'un suplement probiòtic millorarà la clínica d'impulsivitat, compulsió i agressivitat d'una mostra clínica específica de pacients adults amb TDAH.

### **Objectiu 2:**

- Caracteritzar la microbiota intestinal en 100 pacients amb TDAH i 100 individus control mitjançant un estudi de seqüenciació d'ADN ribosòmic 16s.
- Comparar el perfil de microbiota intestinal entre 100 pacients amb TDAH i 100 individus control.
- Explicar l'heterogeneïtat clínica present en el TDAH a partir de l'estudi del perfil de microbiota intestinal entre 100 pacients amb TDAH i 100 individus.
- Dissenyar el protocol d'un assaig prospectiu, multicèntric, doble cec, randomitzat i controlat amb placebo amb un suplement probiòtic en pacients adults amb nivells alts d'impulsivitat, compulsió i/o agressivitat.



# RESULTATS

---



# RESULTATS

## 1. Estudi 1: «VALIDACIÓN AL ESPAÑOL DE LA ADHD RATING SCALE (ADHD-RS) EN ADULTOS: RELEVANCIA DE LOS SUBTIPOS CLÍNICOS».

**Referència:** Richarte V, Corrales M, Pozuelo M, Serra-Pla J, Ibáñez P, Calvo E, Corominas M, Bosch R, Casas M, Ramos-Quiroga JA. Spanish validation of the adult Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale (ADHD-RS): relevance of clinical subtypes. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2017 Oct-Dec; 10(4):185-191. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rpsm.2017.06.003. Epub 2017 Aug 26. PMID: 28844652.

**Revista:** *Revista de Psiquiatría y Salud Mental* (2017).

**Factor d'impacte:** Aquesta revista multidisciplinària està indexada en el Journal Citation Reports amb un factor d'impacte actual de 2,233.

### RESUM:

**Introducció:** El TDAH té una prevalença entre el 2,5% i el 4% en la població general adulta. L'ADHD-RS és una escala autoadministrada que consta de 18 ítems per avaluar els símptomes del TDAH en l'adult. L'objectiu del present estudi és realitzar la validació de la versió espanyola de l'ADHD-RS.

**Material i mètodes:** L'estudi cas-control inclou una mostra de 304 adults amb TDAH i 94 controls. El diagnòstic de TDAH es va avaluar mitjançant l'entrevista diagnòstica per al TDAH en l'adult de Connors per al DSM-IV (CAADID-I). Per determinar la validesa interna de l'estructura de dues dimensions de l'ADHD-RS es va realitzar una anàlisi del factor exploratori. Els coeficients  $\alpha$  es van prendre com a mesura de la consistència interna de les dimensions considerades. Es va dur a terme un

estudi de regressió logística per avaluar el model en termes de sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu (VPP) i valors predictius negatius (VPN).

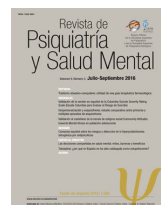
**Resultats:** L'edat mitjana dels participants va ser del 33,29 anys (SD=10.50) i el 66% dels subjectes eren homes (no hi havia diferències significatives entre els dos grups). L'estratègia original proposava un punt de tall de 24 punts amb una sensibilitat (81,9%), especificitat (74,7%), VPP (50,0%), VPN (93,0%), coeficient kappa 0.78 i àrea sota la corba 0.89. La nova estratègia de puntuació proposada pel nostre grup suggereix un punt de tall diferent segons les diferents presentacions clíniques. El punt de tall de 24 és el que millor discrimina la presentació combinada del TDAH: sensibilitat (81,9%), especificitat (87,3%), VPP (78,6%), VPN (89,4%), coeficient kappa 0.88 i AUC 0.94. D'altra banda, el punt de tall per a la presentació predominantment amb falta d'atenció seria de 21:: sensibilitat (70,2%), especificitat (76,1%), VPP (71,7%), VPN (74,8%), coeficient kappa 0.88 i AUC 0.94.

**Conclusions:** La versió espanyola de l'ADHD-RS és una escala amb adequades propietats psicomètriques per discriminar entre adults amb TDAH i controls. La nova estratègia de puntuació proposada suggereix la rellevància de les presentacions clíniques en els diferents talls seleccionats.



## Revista de Psiquiatría y Salud Mental

[www.elsevier.es/saludmental](http://www.elsevier.es/saludmental)



### ARTÍCULO ESPECIAL

## Validación al español de la ADHD Rating Scale (ADHD-RS) en adultos: relevancia de los subtipos clínicos



Vanesa Richarte<sup>a,b,c</sup>, Montserrat Corrales<sup>a,b,d</sup>, Marian Pozuelo<sup>a</sup>, Juanfran Serra-Pla<sup>a</sup>, Pol Ibáñez<sup>a,d</sup>, Eva Calvo<sup>a,d</sup>, Margarida Corominas<sup>a,c</sup>, Rosa Bosch<sup>a,c</sup>, Miquel Casas<sup>a,b,c</sup> y Josep Antoni Ramos-Quiroga<sup>a,b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>b</sup> Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup> CIBERSAM, Barcelona, España

<sup>d</sup> Grupo de Psiquiatría, Salud Mental y Adicciones, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Barcelona, España

Recibido el 3 de junio de 2016; aceptado el 14 de junio de 2017

Disponible en Internet el 26 de agosto de 2017

### PALABRAS CLAVE

Attention  
Deficit/Hyperactivity  
Disorder Rating  
Scale;  
Trastorno por déficit  
de atención e  
hiperactividad;  
Adultos;  
Escala;  
Evaluación;  
Subtipos

### Resumen

**Introducción:** El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) tiene una prevalencia de entre el 2,5 y el 4% de la población general adulta. La *Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale* (ADHD-RS) es una escala autoinformada de 18 ítems para la evaluación de los síntomas del TDAH en adultos. El objetivo del presente estudio es realizar la validación de la versión española de la ADHD-RS.

**Material y método:** Se incluyó una muestra de 304 adultos con TDAH y 94 controles sanos sin TDAH. El diagnóstico de TDAH se evaluó con la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV (SCID-I) y la Entrevista Diagnóstica para TDAH en Adultos de Conners para el DSM-IV (CAADID-I). Para determinar la validez interna de la estructura de 2 dimensiones de la ADHD-RS se realizó un análisis factorial exploratorio. Los coeficientes  $\alpha$  se realizaron como medida de la consistencia interna de las dimensiones consideradas. Mediante un estudio de regresión logística se evaluó el modelo en términos de especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

**Resultados:** La media de edad de los participantes fue de 33,29 años (DE=10,50), con un 66% de hombres (sin diferencias entre los 2 grupos). El análisis factorial se realizó con un análisis de componentes principales seguido de una normalización por la rotación varimax. La medida de Kaiser-Meyer-Olkin para el test de adecuación de muestras fue de 0,868 (notable) y el test de esfericidad de Bartlett fue  $2(153) = 1.835,76$ ,  $p < 0,0005$ , indicando que el análisis factorial es adecuado. Este modelo de 2 factores explica el 37,8% de la varianza. El coeficiente  $\alpha$  de los 2 factores es 0,84 y 0,82. La estrategia original proponía un punto de corte de 24: sensibilidad (81,9%), especificidad (74,7%), VPP (50,0%), VPN (93,0%), coeficiente kappa 0,78 y área bajo la

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jaramos@vhebron.net](mailto:jaramos@vhebron.net) (J.A. Ramos-Quiroga).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2017.06.003>

1888-9891/© 2017 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.



**KEYWORDS**

Attention  
Deficit/Hyperactivity  
Disorder Rating Scale;  
Attention deficit  
hyperactivity  
disorder;  
Adults;  
Scale;  
Assessment;  
Subtypes

curva (AUC) 0,89. La nueva estrategia de puntuación sugerida por nuestro grupo propone diferentes puntos de corte según las diferentes presentaciones clínicas de TDAH. El punto de corte para la presentación combinada de TDAH es 24: sensibilidad (81,9%), especificidad (87,3%), VPP (78,6%), VPB (89,4%), coeficiente kappa 0,88 y AUC 0,94, mientras que el punto de corte para la presentación predominante con falta de atención sería 21: sensibilidad (70,2%), especificidad (76,1%), VPP (71,7%), VPB (74,8%), coeficiente kappa 0,88 y AUC 0,94.

**Conclusiones:** La versión española de la ADHD-RS es una escala válida para discriminar correctamente adultos con TDAH de personas sin TDAH. La nueva propuesta de puntuación sugiere la relevancia de las presentaciones clínicas en los diferentes puntos de corte seleccionados.

© 2017 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Spanish validation of the adult Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale (ADHD-RS): relevance of clinical subtypes

#### Abstract

**Introduction:** Adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) has a prevalence between 2.5% and 4% of the general adult population. Over the past few decades, self-report measures have been developed for the current evaluation of adult ADHD. The ADHD-RS is a 18-items scale self-report version for assessing symptoms for ADHD DSM-IV. A validation of Spanish version of the ADHD-RS was performed.

**Material and method:** The sample consisted of 304 adult with ADHD and 94 controls. A case control study was carried out (adult ADHD vs. non ADHD). The diagnosis of ADHD was evaluated with the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I) and the Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID-I). To determinate the internal validity of the two dimensions structure of ADHD-RS an exploratory factor analysis was performed. The  $\alpha$ -coefficients were taken as a measure of the internal consistency of the dimensions considered. A logistic regression study was carried out to evaluate the model in terms of sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive values (NPV).

**Results:** Average age was 33.29 (SD=10.50) and 66% of subjects were men (there were no significant differences between the two groups). Factor analysis was done with a principal component analysis followed by a normalized varimax rotation. The Kaiser-Meyer-Olkin measure of sampling adequacy tests was .868 (remarkable) and the Bartlett's test of sphericity was 2 (153) = 1,835.76,  $P < .0005$ , indicating the appropriateness of the factor analysis. This two-factor model accounted for 37.81% of the explained variance. The  $\alpha$ -coefficient of the two factors was .84 and .82. The original strategy proposed 24 point for cut-off: sensitivity (81.9%), specificity (74.7%), PPV (50.0%), NPV (93.0%), kappa coefficient .78 and area under the curve (AUC) .89. The new score strategy proposed by our group suggests different cut-off for different clinical presentations. The 24 point is the best cut-off for ADHD combined presentation: sensitivity (81.9%), specificity (87.3%), PPV (78.6%), NPV (89.4%), kappa coefficient .88 and AUC .94, and 21 point is the best cut-off for ADHD predominantly inattentive presentation: sensitivity (70.2%), specificity (76.1%), PPV (71.7%), NPV (74.8%), kappa coefficient .88 and AUC .94.

**Conclusions:** In this study, the Spanish version of the ADHD-RS is a valid scale to discriminate between ADHD adults and controls. The new proposed score strategy suggests the relevance of clinical presentations in the different cut-offs selected.

© 2017 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es un trastorno del neurodesarrollo que se caracteriza por la presencia de un patrón persistente de inatención y/o hiperactividad e impulsividad. Se considera un trastorno crónico, que se inicia en la infancia y persiste en la edad adulta en más del 50% de los casos<sup>1,2</sup>. La prevalencia en niños se estima en torno al 5% y en adultos sobre un 2,5-4%<sup>1,2</sup>

El TDAH se ha asociado, tanto en la edad adulta como en la infancia, con un patrón general de problemas en el rendimiento académico y en la adaptación social, familiar y laboral, generando elevados costes económicos y sanitarios<sup>3,4</sup>. A pesar de las repercusiones negativas en diferentes áreas que produce en pacientes adultos y de disponer de tratamientos eficaces para el mismo<sup>5-7</sup>, todavía es un trastorno infradiagnosticado y escasamente tratado, ya que solo se tratan un 11% de los adultos con TDAH<sup>8</sup>. En nuestro

medio menos del 0,5% de la población general adulta recibe tratamiento psicofarmacológico para el TDAH<sup>9</sup>.

Para el diagnóstico del TDAH en adultos, al igual que en la infancia, se usa mayoritariamente la historia clínica, por la cual cosa se debe interrogar por la presencia de síntomas de hiperactividad, déficit de atención e impulsividad a lo largo de la vida. Se requiere realizar un diagnóstico retrospectivo de los síntomas durante la infancia y evaluar la continuidad de los mismos en la edad adulta<sup>10-12</sup>. En la actualidad no existen otros métodos fiables de diagnóstico, ya que ni las pruebas de neuroimagen, ni los hallazgos en genética molecular, ni las exploraciones neuropsicológicas tienen actualmente la especificidad suficiente como para formular un diagnóstico preciso<sup>5</sup>. Además, se debe tener en cuenta que a pesar de la similitud entre el trastorno en la infancia y en la edad adulta, las manifestaciones clínicas pueden modificarse con la edad del paciente. Por ejemplo, la hiperactividad externa del niño con TDAH suele manifestarse en el adulto como una sensación interna de inquietud psicomotriz o de motor interior<sup>10,11</sup>. Por otra parte, debe realizarse un diagnóstico diferencial con otras patologías que cursen con clínica similar. Por todos estos motivos, se precisan instrumentos de evaluación efectivos para el diagnóstico del TDAH en adultos.

Diferentes estudios han evaluado las propiedades psicométricas de las versiones inglesas de la *Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale* (ADHD-RS) con buenos resultados. La ADHD-RS es una escala que se utiliza extensamente en la valoración de los síntomas del TDAH en adultos<sup>13-18</sup>. A pesar de ello, su validez en la población de lengua española aún no se ha evaluado. Por lo tanto, no existen estudios que examinen la validez de criterio de entrevistas semiestructuradas en español para el diagnóstico del TDAH en adultos.

## Objetivos

El objetivo de este estudio es evaluar la validez de la versión autoinformada de la ADHD-RS en población española, así como evaluar una nueva propuesta de puntuación según la presentación clínica del TDAH.

## Métodos

Para la validación de la versión española de la ADHD-RS, se realizó un estudio de casos y controles (adultos con TDAH vs. adultos sin TDAH), en el que se incluyó una muestra de 304 adultos con TDAH y 94 controles seleccionados en las consultas ambulatorias del Programa de Adultos con TDAH del Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH) de Barcelona. Los sujetos fueron remitidos al programa desde centros de atención primaria, consultas de neuropsiquiatría infantil o centros de salud mental de Barcelona ante la sospecha diagnóstica de un TDAH. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del HUVH y todos los sujetos firmaron el consentimiento informado correspondiente.

## Instrumentos y procedimiento

El diagnóstico de TDAH fue llevado a cabo por psiquiatras y psicólogos experimentados empleando la *Structured Clinical*

*Interviews I* (SCID-I)<sup>14</sup> y la *Conner's Adult ADHD Diagnostic Interview DSM-IV II* (CAADID-I)<sup>14,15</sup>.

La SCID-I es una entrevista estructurada que proporciona un método sistemático para evaluar síntomas de los criterios de DSM-IV y ayuda a determinar diagnósticos precisos y estandarizados<sup>14</sup>.

La CAADID-II<sup>14,15</sup> es una entrevista estructurada que asiste en el proceso diagnóstico de adultos con TDAH. Esta evaluación para mayores de 18 años se divide aproximadamente en 2 partes de 90 min cada una. En la primera parte, se recoge la información de la historia clínica del paciente a través de un cuestionario que se puede administrar bien de forma autoinformada, o bien en una entrevista clínica. Este cuestionario contiene preguntas sobre la historia demográfica del paciente, el desarrollo de los problemas atencionales, los factores de riesgo asociados y la comorbilidad. La segunda parte se realiza en forma de entrevista y se reevalúan los síntomas de TDAH con los criterios DSM-IV. También se reúne información sobre la edad de inicio, la gravedad y la disfuncionalidad de dichos síntomas.

A su vez, se realizó la evaluación administrando la ADHD-RS a todos los pacientes incluidos en el estudio. Se efectuó un análisis factorial exploratorio con la muestra de adultos con TDAH para determinar la validez interna de la estructura de la ADHD-RS, con lo cual se obtuvieron 2 factores. Los coeficientes  $\alpha$  se tomaron como medida de la consistencia interna y se realizó una regresión logística para evaluar el modelo en términos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

La ADHD-RS es una escala de 18 ítems que refleja los criterios del DSM-5 para el TDAH. Consta de una subescala de inatención (IN, 9 ítems), otra de hiperactividad/impulsividad (H/I, 9 ítems) y la total (TOT, 18 ítems)<sup>17,18</sup> (anexo). Se omite el inicio de las frases con «a menudo» y se pregunta a los entrevistados sobre la frecuencia en que les ocurren dichos síntomas en los últimos 6 meses. Cada ítem es puntuado de 0 a 3 puntos, y las puntuaciones más elevadas son indicativas de presencia de la conducta problema. La puntuación final de la ADHD-RS consiste en un sumario de las puntuaciones directas, independientemente del evaluador<sup>19</sup>. Este cuestionario puede ser administrado por un clínico experto o ser autoadministrado tanto al paciente como a un familiar directo. Inicialmente, se diseñó para administrarlo en pacientes infantiles, pero se ha adaptado para sujetos adultos.

## Análisis estadístico

En cuanto al análisis estadístico, en primer lugar, se realizó un estudio descriptivo de las variables estudiadas y se utilizó la prueba de  $\chi^2$  para efectuar el análisis comparativo. Posteriormente, para cada una de las 2 estrategias de decisión y para cada punto de corte, se llevaron a cabo las mismas estrategias de examen. Se trata de un conjunto de análisis de regresión logística que permite la valoración de la bondad de ajuste de cada modelo en términos de sensibilidad (probabilidad de que un sujeto con TDAH reciba en la prueba una valoración positiva), especificidad (probabilidad de que un sujeto sin TDAH reciba en la prueba una valoración negativa), VPP (probabilidad de que un sujeto que haya recibido una valoración positiva sea realmente un sujeto

**Tabla 1** Resultados del análisis de componentes principales obtenidos con una rotación varimax, una asignación de los 2 factores, ítems comunes y el porcentaje de varianza explicado de la ADHD-RS en la población española

	Factor de hiperactividad/ impulsividad	Factor de inatención	Ítems comunes
it_4	0,663	0,237	0,441
it_14	0,656	0,415	0,456
it_10	0,642	0,120	0,436
it_18	0,626	0,350	0,402
it_16	0,616	0,330	0,386
it_6	0,609	0,301	0,375
it_12	0,600	0,340	0,371
it_8	0,559	0,433	0,363
it_2	0,477	0,070	0,246
it_5	0,455	0,421	0,273
it_17	0,224	0,733	0,545
it_13	0,201	0,699	0,498
it_1	0,277	0,677	0,458
it_7	0,336	0,659	0,440
it_9	0,260	0,632	0,400
it_15	0,263	0,565	0,321
it_11	0,262	0,437	0,200
it_3	0,350	0,392	0,197
% Varianza	28,195	9,618	

con TDAH) y VPN (probabilidad de que un sujeto que haya recibido una valoración negativa sea realmente un sujeto sin TDAH). De forma complementaria se calcularon los respectivos índices  $\kappa$  de acuerdo con el grupo de pertenencia estimado y el real, así como el área bajo la curva (donde un valor de 1 indica máxima concordancia entre el diagnóstico pronosticado y el observado). El análisis factorial se realizó a través de un análisis de componentes principales seguido de una normalización con rotación varimax, obteniéndose 2 factores.

## Resultados

La muestra consta de 304 adultos con TDAH y 94 controles, con una media de edad de 33,29 años (DE = 10,50) y de los cuales un 66% son varones. En el análisis de los datos, no hubo diferencias significativas entre los 2 grupos según edad y género.

La medida de adecuación del test de Kaiser-Meyer-Olkin fue de 0,868 (notable) y el test de esfericidad de Bartlett fue  $\chi^2(153) = 1.835,76$ ,  $p < 0,0005$ , indicando que el análisis factorial es el apropiado. El coeficiente kappa, de acuerdo entre observadores, fue de 0,78 y el área bajo la curva de 0,89, indicando buena fiabilidad del test.

La **tabla 1** muestra las cargas factoriales de cada ítem de los componentes rotados retenidos, así como de elementos comunes y el porcentaje de varianza explicada por cada componente. Este modelo de 2 factores representa el 37,81% de la varianza. El coeficiente  $\alpha$  de los 2 factores fue de 0,84 y 0,82.

La **tabla 2** muestra las propiedades psicométricas de la ADHD-RS autoinformada para diferentes cortes de puntuación. Inicialmente se proponía un punto de corte de 24 con una sensibilidad del 81,9%, una especificidad del 74,7%, un VPP del 50,0% y un VPN del 93,0%. La nueva propuesta de puntuación realizada por nuestro grupo sugiere diferentes puntos de corte según las diferentes presentaciones clínicas del TDAH. El mejor punto de corte para el TDAH combinado sería de 24 puntos, y 21 puntos sería el mejor punto de corte para el TDAH predominante inatento.

## Discusión

Los resultados del estudio muestran que la adaptación al español de la ADHD-RS para adultos tiene unas propiedades psicométricas adecuadas para utilizarse como escala de evaluación en el cribado y diagnóstico de adultos con TDAH. Cabe destacar que, tras una revisión exhaustiva del tema, no se han encontrado validaciones en población adulta de

**Tabla 2** Propiedades psicométricas de la ADHD-RS para los diferentes puntos de corte y subtipos

Subtipo TDAH	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Todos	24	81,90	74,7	50,0	93,0
Combinado	24	81,9	87,3	78,6	89,4
Inatento	21	70,2	76,1	71,7	74,8

esta escala. Sin embargo, sí que se han encontrado en niños y adolescentes<sup>20,21</sup>, así como otros instrumentos para facilitar el diagnóstico de TDAH en población adulta de otros países<sup>22-24</sup>. Un ejemplo es la entrevista semiestructurada *Assessment System for Individuals with ADHD (ASIA)*, que es destacable por su validez en población adulta y española<sup>22</sup>, aunque todavía son necesarias más investigaciones<sup>25</sup>.

La versión española de la ADHD-RS es una escala válida para diferenciar adultos con TDAH de sujetos sin el trastorno. Estos resultados son equiparables a los obtenidos en los estudios originales con muestras infantiles de DuPaul et al. en 1998<sup>26</sup>. Tanto las subescalas de inatención como las de hiperactividad/impulsividad han sido útiles en la predicción de los grupos clínico y control. La nueva propuesta de estrategia de puntuación sugiere la relevancia de los puntos de corte seleccionados en las diferentes presentaciones clínicas de TDAH. El uso de diferentes puntos de corte en función de la presentación clínica de TDAH es importante debido a que debemos tener en cuenta que los pacientes con TDAH predominante inatento, en ocasiones, pueden no ser detectados por los test de cribado vigentes. Esto es debido a la menor intensidad de la sintomatología en este grupo en comparación con los pacientes con TDAH combinado, al no presentar tantos síntomas de hiperactividad-impulsividad.

Además, se debe tener en cuenta que la evaluación de los adultos con síntomas de TDAH requiere un esfuerzo por integrar todos los datos clínicos disponibles que ayudarán en la realización del diagnóstico<sup>8</sup>. Un protocolo estandarizado debería incluir una historia clínica completa del paciente, cuestionarios autoadministrados de síntomas, rendimiento neuropsicológico y evaluación de comorbilidad psicopatológica. Por este motivo es importante utilizar escalas autoinformadas como la ADHD-RS, que contribuirá con una precisa y valiosa información sobre la severidad y el curso del trastorno<sup>27</sup>. A pesar de ello, hemos de ser cautos interpretando estos resultados, pues el estudio se ha realizado a través de una muestra clínica, no en la población general.

Cuando se usa dentro de un batería de evaluación adecuada que incluye entrevistas diagnósticas, observaciones del comportamiento y medidas relacionadas, la ADHD-RS puede proporcionar datos válidos y fiables respecto a la frecuencia de los síntomas de TDAH<sup>27</sup>.

En conclusión, la disponibilidad de instrumentos validados en nuestro medio para el diagnóstico y la evaluación del TDAH, en esta población, es de gran importancia debido tanto a las dificultades de funcionalidad que presenta un

adulto con TDAH<sup>28</sup> como a la elevada comorbilidad que empeora el curso de la enfermedad<sup>8,27,29</sup>.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

El autor J.A.R.Q. ha realizado conferencias y/o ha actuado como consultor para Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, Shire, Lundbeck, Almirall y Rubió en los últimos 3 años. También recibió premios de viaje (boletos aéreos + hotel) por participar en reuniones psiquiátricas de Janssen-Cilag, Rubió, Shire y Eli-Lilly. El Programa de TDAH presidido por él recibió apoyo educativo y de investigación sin restricciones de las siguientes compañías farmacéuticas en los últimos 3 años: Eli-Lilly, Lundbeck, Janssen-Cilag, Actelion, Shire y Rubió.

## Agradecimientos

Estamos muy agradecidos a los pacientes y los controles que amablemente han participado en esta investigación. 7.º Marco del programa para la investigación, desarrollo tecnológico y demostración de la Comisión Europea (AGGRESSOTYPE.FP7HEALTH2013/602.805). Esta investigación ha sido apoyada por el Instituto de Salud Carlos III (PI14/01700), Agencia de Gestión de Ayudas Universitarias y de Investigación-AGAUR, Generalitat de Catalunya (2014SGR1357), el Colegio Europeo de Neuropsicofarmacología (ECNP red: «TDAH durante toda la vida»), Departament de Salut, Generalitat de Catalunya, España. Este proyecto también ha recibido financiación del programa de investigación e innovación Horizonte 2020 de la Unión Europea en virtud de los acuerdos de subvención n.º 667302.

**Anexo. Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale (ADHD-RS)**

ADHD Rating Scale				
Por favor, circule el número al lado de cada ítem que mejor describa su comportamiento durante los pasados 6 meses				
	Nunca o casi nunca	Algunas Veces	Frecuente-mente	Muy Frecuente-mente
1	0	1	2	3
2	0	1	2	3
3	0	1	2	3
4	0	1	2	3
5	0	1	2	3
6	0	1	2	3
7	0	1	2	3
8	0	1	2	3
9	0	1	2	3
10	0	1	2	3
11	0	1	2	3
12	0	1	2	3
13	0	1	2	3
14	0	1	2	3
15	0	1	2	3
16	0	1	2	3
17	0	1	2	3
18	0	1	2	3
			<b>Total:</b>	-----

**Bibliografía**

- Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164:942-8.
- Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analytic review. *Neurotherapeutics*. 2012;9:490-9.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition (DSM-5). Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Asociación Americana de Psiquiatría. Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5). 5.ª ed. Arlington, VA: Asociación Americana de Psiquiatría; 2014.
- Grevet EH, Bau CH, Salgado CA, Fischer AG, Kalil K, Victor MM, et al. Lack of gender effects on subtype outcomes in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: Support for the validity of subtypes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;256:311-9.
- Jacob CP, Romanos J, Dempfle A, Heine M, Windemuth-Kieselbach C, Kruse A, et al. Co-morbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder with focus on personality traits and related disorders in a tertiary referral center. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;257:309-17.
- Ramos-Quiroga JA, Bosch-Munso R, Castells-Cervello X, Nogueira-Morais M, García-Gimenez E, Casas-Brugué M. Attention deficit hyperactivity disorder in adults: A clinical and therapeutic characterization. *Rev Neurol*. 2006;42:600-6.
- Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Castells X, Valero S, Nogueira M, Gómez N, et al. Effect of switching drug formulations from immediate-release to extended-release OROS methylphenidate: A chart review of Spanish adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs*. 2008;22:603-11.
- Young S, Gudjonsson GH. Growing out of ADHD: The relationship between functioning and symptoms. *J Atten Disord*. 2008;12:162-9.
- Faraone SV, Biederman J, Weber W, Russell RL. Psychiatric, neuropsychological, and psychosocial features of DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: Results from a clinically referred sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998;37:185-93.
- Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med*. 2006;36: 159-65.

12. Rodríguez-Jiménez R, Ponce G, Monasor R, Jiménez-Giménez M, Pérez-Rojo JA, Rubio G, et al. Validation in the Spanish population of the Wender-Utah Rating Scale for the retrospective evaluation in adults of attention deficit/hyperactivity disorder in early ages. *Rev Neurol*. 2001;33:138–44.
13. Ramos-Quiroga JA, Montoya A, Kutzelnigg A, Deberdt W, Sobanski E. Attention deficit hyperactivity disorder in the European adult population: Prevalence, disease awareness, and treatment guidelines. *Curr Med Res Opin*. 2013;29:1093–104.
14. Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Richarte V, Valero S, Gómez-Barros N, Nogueira M, et al. Criterion and concurrent validity of Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID) Spanish version. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)*. 2012;5:229–35.
15. Servera M, Cardo E. ADHD Rating Scale-IV in a sample of Spanish school children: Normative data and internal consistency for teachers and parents. *Rev Neurol*. 2007;45:393–9.
16. McGough JJ, Smalley SL, McCracken JT, Yang M, Del'Homme M, Lynn DE, et al. Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: Findings from multiplex families. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1621–7.
17. Millestein RB, Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ. Presenting ADHD symptoms and subtypes in clinically referred adults with ADHD. *J Atten Disord*. 1997;2:159–66.
18. Ramos-Quiroga JA, Chalita PJ, Vidal R, Bosch R, Palomar G, Prats L, et al. Diagnosis and treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Rev Neurol*. 2012;54 Supl. 1: S105–15.
19. Szomlajski N, Dyrborg J, Rasmussen H, Schumann T, Koch SV, Bilenber N. Validity and clinical feasibility of the ADHD rating scale (ADHD-RS). A Danish nationwide multicenter study. *Acta Paediatr*. 2009;98:397–402.
20. Sánchez C, Ramos C, Simón M. Attention deficit hyperactivity disorder: Validation of the EDAH scale in a primary school population in the Canary Islands. *Rev Neurol*. 2012;54:10–6.
21. Sánchez C, Ramos C, Díaz F, Simón M. Validation of the attention deficit hyperactivity disorder adult assessment scale (EDAH) in a teenage population. *Rev Neurol*. 2010;50: 283–90.
22. Takeda T, Tsuji Y, Uwatoko T, Kurita H. Reliability and validity of ADHD diagnostic criteria in the Assessment System for Individuals with ADHD (ASIA): A Japanese semi-structured diagnostic interview. *BMC Psychiatry*. 2015;15:130.
23. Ramos-Quiroga JA, Daigre C, Valero S, Bosch R, Gómez-Barros N, Nogueira M, et al. Validation of the Spanish version of the Attention Deficit Hyperactivity Disorder Adult Screening Scale (ASRSv.1.1): A novel scoring strategy. *Rev Neurol*. 2009;48:449–52.
24. Daigre C, Ramos-Quiroga JA, Valero S, Bosch R, Roncero C, Gonzalvo B, et al. Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS-v1.1) symptom checklist in patients with substance use disorder. *Actas Esp Psiquiatr*. 2009;37: 299–305.
25. Das D, Cherbuin N, Butterworth P, Anstey KJ, Eastaer S. A population-based study of attention deficit/hyperactivity disorder symptoms and associated impairment in middle-aged adults. *PLoS One*. 2012;7:e31500.
26. DuPaul GJ, Power TJ, Anastopoulos AD, Reid R. ADHD Rating Scale-IV: Checklist, norms and clinical interpretation. New York, NY: Guilford Press; 1998.
27. Biederman J, Petty CR, Clarke A, Lomedico A, Faraone SV. Predictors of persistent ADHD: An 11-year follow-up study. *J Psychiatr Res*. 2011;45:150–5.
28. Haavik J, Halmoy A, Lundervold AJ, Fasmer OB. Clinical assessment and diagnosis of adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother*. 2010;10:1569–80.
29. Matthys F, Tremmery S, Autrique M, Joostens P, Möbius D, Stes S, et al. ADHD and addiction: A complicated liaison. *Tijdschr Psychiatr*. 2012;54:539–48.

## 2. Estudi 2: «EL EJE INTESTINO-CEREBRO EN EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCION/HIPERACTIVIDAD: PAPEL DE LA MICROBIOTA».

**Referència:** Richarte V, Rosales K, Corrales M, Bellina M, Fadeuilhe C, Calvo E, Ibanez P, Sanchez-Mora C, Ribases M, Ramos-Quiroga JA. El eje intestino-cerebro en el trastorno por deficit de atencion/ hiperactividad: papel de la microbiota [The gut-brain axis in attention deficit hyperactivity disorder: the role of the microbiota]. *Rev Neurol*. 2018 Mar 1;66(S01):S109-S114. Spanish. PMID: 29516462.

**Revista:** *Revista de Neurología* (2018).

**Factor d'impacte:** Aquesta revista multidisciplinària està indexada en el Journal Citation Reports amb un factor d'impacte actual de 0,485.

### RESUM:

**Introducció:** El TDAH presenta una etiologia complexa, atribuïda principalment a múltiples gens de susceptibilitat i factors ambientals. No obstant això, els estudis genètics d'associació han estat inconsistents, identificant variants genètiques d'efecte moderat que expliquen una petita proporció de l'heretabilitat estimada del trastorn (<10%). Recents estudis suggereixen que la microbiota intestinal i la dieta tenen un paper important en el desenvolupament i els símptomes de diferents trastorns mentals. No obstant això, en l'actualitat encara els estudis són limitats. El present estudi proposa identificar biomarcadors per al TDAH a través de l'estudi de la microbiota intestinal.

**Disseny estudi:** Es planteja realitzar un disseny d'estudi transversal de 100 pacients adults amb TDAH i 100 individus control. En tots dos grups, s'avaluarà la presència de símptomes de TDAH i hàbits alimentaris. S'obtiniran mostres fecals a partir de l'extracció de l'ADN bacterià, que permetran caracteritzar

la microbiota intestinal dels participants, per a realitzar posteriorment un estudi d'associació metagenòmic i intentar correlacionar la composició bacteriana intestinal amb els subtipus clínics del trastorn.

**Conclusions:** S'espera que la comparació dels perfils de microbiota intestinal entre subjectes amb TDAH i controls ajudi a explicar l'heterogeneïtat clínica present en el trastorn i identificar nous mecanismes implicats en el desenvolupament del TDAH.



## El eje intestino-cerebro en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad: papel de la microbiota

Vanesa Richarte, Karina Rosales, Montserrat Corrales, Mariano Bellina, Christian Fadeuilhe, Eva Calvo, Pol Ibáñez, Cristina Sánchez-Mora, Marta Ribasés, Josep A. Ramos-Quiroga

**Introducción.** El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) presenta una etiología compleja, atribuida principalmente a múltiples genes de susceptibilidad y factores ambientales. No obstante, los estudios genéticos de asociación han sido inconsistentes, identificando variantes genéticas de efecto moderado que explican una pequeña proporción de la heredabilidad estimada del trastorno (< 10%). Recientes estudios sugieren que la microbiota intestinal y la dieta desempeñan un papel importante en el desarrollo y los síntomas de diferentes trastornos mentales. Sin embargo, en la actualidad no existe una claridad absoluta al respecto. El presente proyecto propone un abordaje alternativo para identificar mecanismos a través de los cuales el ecosistema microbiano intestinal y la dieta podrían contribuir a la presencia del TDAH.

**Objetivo.** Identificar biomarcadores para el TDAH a través del estudio de la microbiota intestinal.

**Sujetos y métodos.** Estudio transversal de pacientes adultos con TDAH ( $n = 100$ ) y de individuos control ( $n = 100$ ). En ambos grupos se tomarán medidas de evaluación de TDAH y hábitos alimentarios. Se obtendrán muestras fecales para la extracción del ADN bacteriano, que permitirán caracterizar la microbiota intestinal de los participantes, para posteriormente realizar un estudio de asociación metagenómico e intentar correlacionar la composición bacteriana intestinal con subtipos clínicos del trastorno.

**Resultados y conclusiones.** Se espera que la comparación de los perfiles de microbiota intestinal entre sujetos con TDAH y controles ayude a explicar la heterogeneidad clínica del trastorno e identificar nuevos mecanismos implicados en su desarrollo.

**Palabras clave.** Adultos. Dieta. Microbiota intestinal. Sistema nervioso central. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad. Trastornos del neurodesarrollo.

### Introducción

El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) es una alteración del neurodesarrollo, de inicio en la infancia, que se caracteriza por un patrón de inatención persistente y comportamiento hiperactivo-impulsivo. El trastorno se asocia con un deterioro en el funcionamiento social, académico y ocupacional de los sujetos afectados [1]. Globalmente, la prevalencia estimada de TDAH en población infantil es del 7,2% [2]. La etiología de este trastorno es compleja y multifactorial, atribuida principalmente a factores genéticos. La acción combinada de variantes polimórficas funcionales en cierto número de genes determina susceptibilidad al trastorno, que únicamente se expresa bajo un contexto ambiental determinado. También se han descrito distintos factores ambientales de riesgo para el TDAH, como el consumo de tabaco durante el embarazo, bajo peso al nacer, prematuridad y sucesos vitales como la adopción. Aun así, estudios familiares, de gemelos y de niños adoptados demuestran la participación de un fuerte com-

ponente genético, con una heredabilidad media del 76% [3].

A pesar de los esfuerzos dirigidos a concretar los factores de riesgo del TDAH, como la identificación de genes concretos que participan en la etiología del trastorno, los resultados continúan siendo poco concluyentes y las variantes genéticas identificadas hasta el momento explican una pequeña proporción (< 10%) de la heredabilidad estimada del trastorno [3-6]. Teniendo en cuenta los resultados previos respecto a la etiología del TDAH, y que su diagnóstico y tratamiento aún siguen siendo un reto para la comunidad científica, es necesario el estudio de nuevos marcadores biológicos (biomarcadores), tales como los perfiles de microbioma, para identificar los posibles factores de riesgo implicados en el TDAH. Por este motivo, los estudios acerca de variaciones epigenómicas a través de las cuales el ambiente interactúa con la expresión génica suponen una estrategia alternativa para identificar los posibles factores de riesgo y biomarcadores asociados. Este mecanismo reflejaría el efecto combinado de la predisposición genética y los factores am-

Servicio de Psiquiatría; Hospital Universitari Vall d'Hebron; Vall d'Hebron Institut de Recerca (V. Richarte, K. Rosales, M. Corrales, M. Bellina, C. Fadeuilhe, E. Calvo, P. Ibáñez, C. Sánchez-Mora, M. Ribasés, J.A. Ramos-Quiroga). Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal; Universitat Autònoma de Barcelona (V. Richarte, M. Corrales, E. Calvo, J.A. Ramos-Quiroga). CIBERSAM (V. Richarte, J.A. Ramos-Quiroga). Departamento de Biomedicina; Universitat de Barcelona (K. Rosales). Barcelona, España.

#### Correspondencia:

Dr. Josep Antoni Ramos Quiroga. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Pg. Vall d'Hebron, 119-129. E-08035 Barcelona.

#### E-mail:

jaramos@vhebron.net

#### Declaración de intereses:

Los autores manifiestan la inexistencia de conflictos de interés en relación con este artículo.

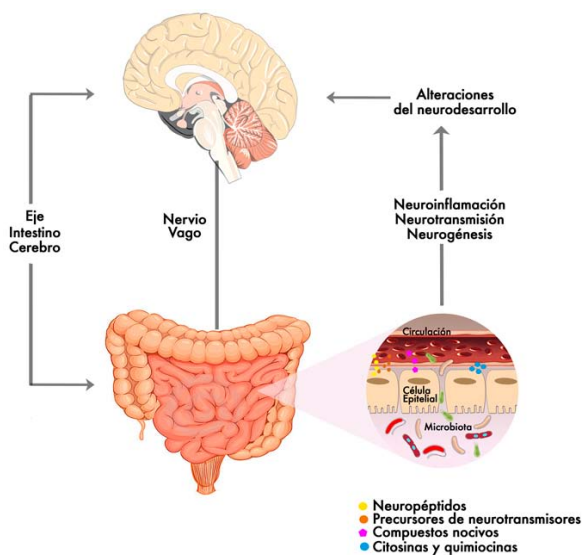
Aceptado tras revisión externa: 22.01.18.

#### Cómo citar este artículo:

Richarte V, Rosales K, Corrales M, Bellina M, Fadeuilhe C, Calvo E, et al. El eje intestino-cerebro en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad: papel de la microbiota. *Rev Neurol* 2018; 66 (Supl 1): 5109-14.

© 2018 Revista de Neurología

**Figura.** Eje intestino-cerebro. Existen varios mecanismos a través de los cuales la disbiosis intestinal puede afectar la funcionalidad del cerebro; éstos incluyen el aumento de la permeabilidad intestinal, la producción de citosinas proinflamatorias y quimiocinas, y la síntesis de compuestos tóxicos, neuropéptidos y sus respectivos precursores. La modificación de la permeabilidad permite el paso de todas estas moléculas a la circulación sanguínea y la barrera hematoencefálica. En consecuencia, se genera una posible afectación en procesos de neurogénesis, neurotransmisión y neuroinflamación, lo que originaría alteraciones del neurodesarrollo.



bientales de riesgo y, dado que no se acompaña de cambios de secuencia en el ADN, podría explicar los resultados hasta el momento poco concluyentes en la identificación de genes implicados a través de estudios de asociación o ligamiento convencionales. Bajo esta hipótesis de trabajo, variantes de la microbiota intestinal, estudiadas a través del microbioma, que actúan perinatalmente y a lo largo de la vida, participarían en la etiología del trastorno.

### Microbiota intestinal y eje intestino-cerebro

La microbiota se refiere al conjunto de microorganismos que viven en un entorno específico. El genoma de todos los organismos que comprenden la flora intestinal contiene 150 veces más genes que el genoma humano [7]. Todos esos genes tienen un impacto beneficioso en la salud del huésped con efectos en la homeostasis del sistema inmune, producción de nutrientes esenciales para el organismo y protección frente a microorganismos patógenos [8].

El tracto gastrointestinal humano alberga una microbiota de más de  $10^{14}$  bacterias anaerobias, levaduras, hongos y virus [9]. Este sistema es estéril durante la gestación y se coloniza después del nacimiento. La colonización de bacterias en el tracto gastrointestinal depende de varios factores, incluyendo el tipo de parto y el método de alimentación posnatal [10,11]. Posteriormente, la microbiota intestinal se transfiere de madre a hijo y su composición podría verse afectada a lo largo del tiempo a través de varios factores ambientales, como la dieta, el uso de antibióticos y la exposición ambiental a microorganismos, potenciando así el riesgo de un desequilibrio bacteriano. Esta condición también se conoce como disbiosis intestinal y se caracteriza por el desplazamiento de una flora intestinal saludable a una perjudicial para la salud del huésped, lo cual puede influir negativamente en el funcionamiento del sistema nervioso central a través de diversas vías entrelazadas que, conjuntamente, conforman el 'eje intestino-cerebro' (Figura) [12].

Entre los posibles mecanismos involucrados en los efectos de la microbiota intestinal en el cerebro y el TDAH destacan:

- Modificación de la permeabilidad intestinal: un aumento de la permeabilidad entre las células del epitelio intestinal permitiría que los productos bacterianos, las citosinas y las quimiocinas pasen a la circulación y crucen la barrera hematoencefálica. Esto podría contribuir a la inflamación sistémica, a una alteración de dicha barrera y, en consecuencia, a la neuroinflamación, provocando a su vez una afectación en el comportamiento.
- Síntesis de neuropéptidos implicados en el trastorno (dopamina, noradrenalina, serotonina) y sus precursores (fenilalanina, tirosina, triptófano), que son análogos en estructura a los del sistema nervioso del huésped. Estos precursores son producidos por componentes de la microbiota y pueden absorberse a través del epitelio intestinal, entrar en la circulación y también cruzar la barrera hematoencefálica.
- Incremento de la síntesis de compuestos nocivos (amoníaco, fenoles, indoles, sulfuro y aminas).
- Activación/desactivación del sistema nervioso autónomo, que se conecta directamente al núcleo del tracto solitario.
- Modulación del factor neurotrófico derivado del cerebro y del micro-ARN, que influyen en la expresión génica del hipocampo [12-16].

Por lo tanto, disrupciones en la composición de la microbiota intestinal o el aumento de patógenos in-

testinales tienen el potencial de alterar el eje intestino-cerebro e incrementar el riesgo de determinados trastornos del neurodesarrollo [17].

### Microbiota intestinal y TDAH

Diferentes estudios han encontrado alteraciones en especies microbianas en pacientes con trastornos mentales como el autismo y el TDAH. El estudio reciente de Aarts et al [18] identificó que la abundancia relativa de varios taxones bacterianos difería entre pacientes con TDAH y sujetos sanos y se observaba un incremento en la abundancia de especies *Bifidobacterium* en la microbiota de individuos con TDAH. Este incremento se relacionó con un aumento significativo de la funcionalidad del gen bacteriano que codifica para el enzima ciclohexadienil deshidratasa, involucrado en la síntesis de fenilalanina, un precursor de la dopamina. A su vez, se encontró una asociación con una menor anticipación de la recompensa neuronal, síntoma característico de pacientes con TDAH [18]. Estos resultados sugieren una relación causal entre la desregulación de la microbiota y la síntesis de neurotransmisores, que puede exacerbar los síntomas propios de la patología.

Actualmente, existe un gran interés en modular o equilibrar la microbiota intestinal para tratar el TDAH [19]. La evidencia científica indica que la dieta y la suplementación dietética mediante la administración de probióticos, prebióticos y otros nutrientes pueden ser un tratamiento alternativo o coadyuvante para mejorar el TDAH [19,20]. Los mecanismos implicados aún se desconocen, pero podrían relacionarse con teorías sobre el eje intestino-cerebro. La flora intestinal es un entorno que responde rápidamente a un cambio de dieta, lo que sugiere posibilidades para intervenciones dietéticas [21].

De acuerdo a un metaanálisis, el 30% de los niños con TDAH responden de manera excelente a una dieta de eliminación de alimentos alérgenos, con una reducción superior al 40% de los síntomas del trastorno [22]. También se ha observado que la administración de suplementos probióticos durante los primeros meses de vida se ha asociado a una reducción del riesgo de desarrollar, a lo largo de la infancia, TDAH o síndrome de Asperger. Este efecto protector se ha relacionado con la modulación de la composición de la microbiota, que incluye una disminución del número de bacterias de la especie *Bifidobacterium* [23]. Además, se sugiere que estos suplementos podrían influir en el comportamiento y síntomas del trastorno mediante la restauración

de la permeabilidad intestinal, dando como resultado una mejora funcional de la barrera intestinal [14]. Ello coincide con estudios que han identificado alteraciones en la permeabilidad intestinal de pacientes con otros trastornos neuropsiquiátricos como el autismo, relacionando este aspecto con la patogénesis del trastorno [24,25].

Hasta el momento, pocos estudios han examinado la composición de la microbiota intestinal de pacientes con TDAH. Por lo tanto, la información que sugiere una relación entre microbiota y TDAH aún es limitada. El objetivo del estudio es describir el protocolo de investigación que analiza la flora intestinal en pacientes con TDAH e individuos control mediante un análisis de asociación metagenómico. Se plantea la hipótesis de que la caracterización de la microbiota de estos sujetos permitirá identificar biomarcadores propios del trastorno y diferenciar subtipos clínicos de TDAH en función de la sintomatología, gravedad clínica y funciones cognitivas. A continuación, se detallará la metodología del estudio propuesto.

### Sujetos y métodos

Se realiza un estudio transversal que pretende identificar biomarcadores para el TDAH a través del análisis de la microbiota intestinal, mediante la evaluación del perfil del microbioma en pacientes adultos con TDAH e individuos control, con secuenciación de última generación de alto rendimiento.

### Participantes

La muestra de estudio estará formada por 100 individuos caucásicos de nacionalidad española, con edad  $\geq 18$  años, que acuden a la unidad de TDAH del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona con diagnóstico de TDAH según los criterios del DSM-5. Se incluirán pacientes *naïve* a tratamientos farmacológicos para el TDAH (estimulantes o atomoxetina) o, en su defecto, que presenten un descanso de medicación superior a un mes. Se excluirán los pacientes con un cociente intelectual  $< 70$ , peso al nacer  $< 1,5$  kg, adoptados, con esquizofrenia u otro trastorno psicótico, que presenten síntomas de TDAH debido a trastornos afectivos, de ansiedad, disociativos o de personalidad, que padezcan otros trastornos neurológicos o sistémicos que podrían explicar los síntomas de TDAH, o que hayan tomado antibióticos durante los tres meses previos al estudio.

El estudio también incluye un grupo control de 100 sujetos caucásicos que no cumplan criterios de TDAH ni de otros trastornos del eje I o del eje II

**Tabla.** Medidas de evaluación.

TDAH	Comorbilidad	Funcionalidad	Función cognitiva	Anamnesis clínica
Entrevista semiestructurada DIVA 2.0	Entrevista diagnóstica SCID-I	<i>Clinical Global Impression</i> (CGI)	WAIS-III	Entrevista clínica
<i>ADHD Self-Report Scale</i> (ASRS v. 1.1)	Entrevista diagnóstica SCID-II	<i>Sheehan Disability Inventory</i> (SDI)	<i>Continuous Performance Test</i> (CPT)	
CAARS autoaplicada y observador	<i>Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire</i>	Entrevista semiestructurada <i>Functioning Assessment Short Test</i> (FAST)	<i>California Verbal Learning Test</i>	
<i>Wender Utah Rating Scale</i> (WURS) infancia		<i>Clinical Global Impression</i> (CGI)	Trazo A y B de la batería de Halstead-Reitan	

a lo largo de la vida. El único criterio de inclusión para este grupo es ser adulto de 18-65 años. En esta muestra se adoptarán los mismos criterios de exclusión que en la de pacientes con TDAH.

#### Consideraciones éticas

Los participantes serán adecuadamente informados sobre la finalidad de la investigación, para la cual se les solicita el consentimiento informado, tras la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebron. El proyecto se ajusta a las directrices existentes en la Unión Europea para la protección de los pacientes.

#### Procedimiento y medidas de evaluación

El grupo de estudio será sometido al protocolo de evaluación, consistente en la administración de una serie de cuestionarios clínicos (Tabla). A los participantes del grupo control únicamente se les administrará la *ADHD Self-Report Scale* [26] para descartar sintomatología de TDAH.

La evaluación del TDAH y la exclusión de otros trastornos se realizará mediante la entrevista diagnóstica SCID-I y SCID-II, así como la entrevista semiestructurada DIVA 2.0 [27] para evaluar el TDAH según los criterios del DSM-5. La gravedad de los síntomas actuales del TDAH se evaluará mediante la versión larga de la *Conners' ADHD Rating Scale* (CAARS), tanto la autoaplicada como la versión del observador. La gravedad de los síntomas del TDAH en la infancia se evaluará mediante la *Wender Utah Rating Scale* (WURS), validada en población española. El nivel de disfunción se evaluará mediante la *Clinical Global Impression* (CGI), el *Sheehan Disability Inventory* (SDI) y la entrevista semiestructurada *Functioning Assessment Short Test* (FAST). Se estimará el cociente intelectual mediante la escala de

inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS-III) y también se realizarán, como parte de la evaluación de las funciones cognitivas, pruebas neuropsicológicas que incluyen el *Conners' Continuous Performance Test*, el *California Verbal Learning Test* y el test del trazo A y B de la batería de Halstead-Reitan. Los rasgos de personalidad se evaluarán mediante el *Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire*. Se calculará la ingesta dietética de los participantes en los últimos 12 meses mediante un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos semicuantitativo, que fue adaptado de otros en castellano previamente validado.

Se obtendrán muestras fecales de todos los participantes para la extracción de ADN bacteriano. Se recogerán 5 mL de heces en un envase estéril y se conservarán en refrigeración y en el Laboratorio de Psiquiatría Genética del Hospital Universitari Vall d'Hebron. Las muestras se conservarán congeladas a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta realizar la extracción del ADN bacteriano, que se llevará a cabo siguiendo los protocolos habituales. La preparación de las muestras de ADN y su posterior secuenciación se realizarán mediante la tecnología de secuenciación de alto rendimiento de Illumina. La determinación del perfil de abundancia de genes microbianos se efectuará mediante metagenómica. Se llevará a cabo la agrupación de genes (*gene clustering*) de una misma especie bacteriana mediante coeficientes de correlación de Spearman. Se testará si los genes incluidos en cada agrupación o *cluster* pueden considerarse marcadores de las especies de las que proceden usando *clusters* conocidos como punto de referencia, y se estimará la abundancia de cada especie en cada individuo como la abundancia media de los genes de cada *cluster*. Se identificarán aquellos genes que difieran significativamente en abundancia entre el grupo de pacientes

con TDAH y el grupo control. Esta información se utilizará para comparar especies bacterianas entre individuos con TDAH y controles y se considerarán análisis de curvas ROC (*receiver operating characteristic*) para determinar la capacidad discriminativa de estas combinaciones de especies bacterianas.

#### Análisis estadístico

Las diferencias taxonómicas y funcionales se calcularán mediante pruebas de suma de rangos de Wilcoxon y se aplicará el método de Benjamini-Hochberg para corrección por múltiples comparaciones. Se utilizarán las similitudes en el perfil filogenético, análisis de *cluster* multidimensionales y análisis de componentes principales para clasificar los pacientes con TDAH en función de su composición bacteriana, y se pretende utilizar esta información para identificar subtipos clínicos de TDAH mediante tests paramétricos y no paramétricos. Se llevarán a cabo correlaciones entre la composición bacteriana y síntomas, gravedad clínica, funciones cognitivas y dieta en pacientes con TDAH.

#### Discusión

La evidencia científica reconoce a la microbiota intestinal como un posible factor ambiental que puede contribuir al desarrollo de trastornos mentales por una interacción con el cerebro. Los mecanismos de señalización implicados aún se desconocen, y por esa razón los investigadores se han centrado en la identificación de especies bacterianas asociadas a las condiciones patológicas.

En la actualidad, las especies bacterianas que forman la flora intestinal no están totalmente definidas. Las aproximaciones metagenómicas podrán ayudar a caracterizar el ecosistema microbiano intestinal de pacientes con TDAH y contribuirán a definir las vías de conexión microbioma-intestino-cerebro. Esto es importante porque en un futuro puede informar a los médicos sobre los biomarcadores implicados en el trastorno, lo que permitirá establecer objetivos más específicos para el tratamiento. Además, el estudio de la dieta y su relación con las especies del microbioma suponen la creación de nuevas teorías acerca del impacto de nutrientes específicos en esta patología y la elaboración de nuevas intervenciones nutricionales. Sin embargo, se deberán realizar más estudios en humanos para investigar el papel de la intervención dietética en la reducción de síntomas y de alteraciones del comportamiento, y comprender si la modulación de la microbiota intestinal media los efectos.

#### Bibliografía

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition (DSM-5). Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2015; 135: e994-1001.
3. Lee SH, Ripke S, Neale BM, Faraone SV, Purcell SM, Perlis RH, et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet* 2013; 45: 984-94.
4. Franke B, Neale BM, Faraone SV. Genome-wide association studies in ADHD. *Human Genet* 2009; 126: 13-50.
5. Ramos-Quiroga JA, Sánchez-Mora C, Casas M, García-Martínez I, Bosch R, Nogueira M, et al. Genome-wide copy number variation analysis in adult attention-deficit and hyperactivity disorder. *J Psychiatr Res* 2014; 49: 60-7.
6. Sánchez-Mora C, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Corrales M, García-Martínez I, Nogueira M, et al. Case-control genome-wide association study of persistent attention-deficit hyperactivity disorder identifies FBXO33 as a novel susceptibility gene for the disorder. *Neuropsychopharmacology* 2015; 4: 915-26.
7. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65.
8. Rajoka M, Shi J, Mehwish HM, Zhu J, Li Q, Shao D, et al. Interaction between diet composition and gut microbiota and its impact on gastrointestinal tract health. *Food Science and Human Wellness* 2017; 6: 121-30.
9. Turroni F, Ribbera A, Foroni E, Van Sinderen D, Ventura M. Human gut microbiota and bifidobacteria: from composition to functionality. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2008; 94: 35-50.
10. Dore J, Corthier G. The human intestinal microbiota. *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34 (Suppl 1): S7-15.
11. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blekhan R, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell* 2014; 159: 789-99.
12. Cryan JF, Dinan TG. More than a gut feeling: the microbiota regulates neurodevelopment and behavior. *Neuropsychopharmacology* 2015; 40: 241-2.
13. Fond G, Boukouaci W, Chevalier G, Regnault A, Eberl G, Hamdani N, et al. The 'psychomicrobiotic': targeting microbiota in major psychiatric disorders. A systematic review. *Pathol Biol (Paris)* 2015; 63: 35-42.
14. Petra AI, Panagiotidou S, Hatzigelaki E, Stewart JM, Conti P, Theoharides TC. Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation. *Clin Ther* 2015; 37: 984-95.
15. Moloney GM, Leary OF, Salvo-Romero E, Desbonnet L, Shanahan F, Dinan TG, et al. Microbial regulation of hippocampal miRNA expression: implications for transcription of kynurenine pathway enzymes. *Behav Brain Res* 2017; 334: 50-4.
16. Sommer F, Backhed F. The gut microbiota—masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11: 227-38.
17. Borre YE, O'Keefe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med* 2014; 20: 509-18.
18. Aarts E, Ederveen THA, Naaijen J, Zwiens MP, Boekhorst J, Timmerman HM, et al. Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation. *PLoS One* 2017; 12: e0183509.
19. Gilbert JA, Krajmalnik-Brown R, Porazinska DL, Weiss SJ, Knight R. Toward effective probiotics for autism and other neurodevelopmental disorders. *Cell* 2013; 155: 1446-8.
20. Ly V, Bottelier M, Hoekstra PJ, Arias-Vasquez A, Buitelaar JK, Rommelse NN. Elimination diets' efficacy and mechanisms in attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017; 26: 1067-79.
21. Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients* 2015; 7: 17-44.
22. Nigg JT, Lewis K, Edinger T, Falk M. Meta-analysis of

- attention-deficit/hyperactivity disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms, restriction diet, and synthetic food color additives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 51: 86-97.
23. Pärtty A, Kalliomäki M, Wacklin P, Salminen S, Isolauri E. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial. *Pediatr Res* 2015; 77: 823-8.
  24. De Magistris L, Familiari V, Pascotto A, Sapone A, Frolli A, Iardino P, et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 418-24.
  25. Finegold SM, Dowd SE, Gontcharova V, Liu C, Henley KE, Wolcott RD, et al. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe* 2010; 16: 444-53.
  26. Ramos-Quiroga JA, Daigre C, Valero S, Bosch R, Gómez-Barros N, Nogueira M, et al. Validación al español de la escala de cribado del trastorno por déficit de atención/hiperactividad en adultos (ASRS v. 1.1): una nueva estrategia de puntuación. *Rev Neurol* 2009; 48: 449-52.
  27. Ramos-Quiroga JA, Nasillo V, Richarte V, Corrales M, Palma F, Ibáñez P, et al. Criteria and concurrent validity of DIVA 2.0: a semi-structured diagnostic interview for adult ADHD. *J Atten Disord* 2016; Apr 28. [Epub ahead of print].

### The gut-brain axis in attention deficit hyperactivity disorder: the role of the microbiota

**Introduction.** Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) has a complex aetiology, mainly attributed to a number of susceptibility genes and environmental factors. Genetic association studies, however, have been inconsistent and have identified genetic variants with a moderate effect that explain a small proportion of the estimated heritability of the disorder (< 10%). Recent studies suggest that the gut microbiota and diet play an important role in the development and symptoms of different mental disorders. Nevertheless, no clear evidence exists on the issue. This project proposes an alternative approach to identify mechanisms by which the intestinal microbial ecosystem and diet could contribute to the presence of ADHD.

**Aim.** To identify biomarkers for ADHD by examining the gut microbiota.

**Subjects and methods.** We conducted a cross-sectional study of adult patients with ADHD ( $n = 100$ ) and control subjects ( $n = 100$ ). Measures of ADHD evaluation and eating habits were performed in both groups. Samples of faecal material were obtained from which to extract bacterial DNA, then used to characterise the participants' gut microbiota. A metagenomic association study was later performed to attempt to correlate the bacterial composition of the intestine with the clinical subtypes of the disorder.

**Results and conclusions.** Comparing the gut microbiota profiles of subjects with ADHD and controls is expected to help account for the clinical heterogeneity of the disorder and identify new mechanisms involved in its development.

**Key words.** Adults. Attention deficit hyperactivity disorder. Central nervous system. Diet. Gut microbiota. Neurodevelopmental disorders.

### 3. Estudi 3: «GUT MICROBIOTA SIGNATURE IN TREATMENT-NAÏVE ATTENTION DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER».

**Referència:** Vanesa Richarte, Cristina Sánchez-Mora, Montserrat Corrales, Christian Fadeuilhe, Estela Garcia, Silvia Karina Rosales-Ortiz, Alejandro Arias Vásquez, Laura Vilar Ribó, Lorena Arribas, María Soler Artigas, Marta Ribasés, Josep Antoni Ramos-Quiroga. Gut microbiota signature in treatment-naïve attention deficit/hyperactivity disorder. *Translational Psych.* 2021 (in press).

**Revista:** *Translational Psychiatry* (2021)

**Factor d'impacte:** Aquesta revista multidisciplinària està indexada en el Journal Citation Reports amb un factor d'impacte actual de 5,28.

#### RESUM:

**Introducció:** Existeixen proves convincentes que donen suport a alteracions en la diversitat microbiana de l'intestí, la composició bacteriana i/o l'abundància relativa de diversos taxons bacterians en el TDAH. No obstant això, els resultats entre els estudis són inconsistents i la relació existent entre el microbioma intestinal i el TDAH continua sent desconeguda.

**Objectiu:** Tenint en compte que els estudis previs s'han centrat principalment en població infantil i en mostres més petites, hem dut a terme l'estudi més gran fins a la data per comparar la composició del microbioma intestinal en 100 adults amb TDAH no medicats i 100 controls sans aparellats per edat i sexe.

**Resultats:** Els subjectes amb TDAH presenten diferències en l'abundància relativa de diversos taxons microbians. A nivell familiar, les nostres dades recolzen una menor abundància relativa de Gracilibacteraceae i nivells més alts de Selenomonadaceae i Veillonellaceae en adults amb TDAH.

A més, el grup TDAH va mostrar nivells més alts de *Dialister* i *Megamonas* i una menor abundància d'*Anaerotaenia* i *Gracilibacter* a nivell de gènere. Els quatre gèneres seleccionats van explicar el 15% de la variància del TDAH, i aquesta signatura microbiana va aconseguir una sensibilitat general del 74% i una especificitat del 71% per distingir entre pacients amb TDAH i controls sans. També vam provar si els gèneres seleccionats es correlacionen amb l'edat, l'índex de massa corporal (IMC) o les puntuacions de l'escala de valoració del TDAH, però no es van trobar evidències de correlació entre l'abundància relativa dels gèneres i cap dels trets seleccionats.

**Conclusions:** Aquests resultats estan en línia amb estudis recents que donen suport a les alteracions del microbioma intestinal en els trastorns del neurodesenvolupament, però calen estudis addicionals que aprofundeixin en el paper de la microbiota intestinal en el TDAH al llarg de la vida i la seva contribució en la persistència del trastorn des de la infància fins a l'edat adulta.



## GUT MICROBIOTA SIGNATURE IN TREATMENT-NAÏVE ATTENTION DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER

Vanesa Richarte<sup>1,2,3</sup>, Cristina Sánchez-Mora<sup>1,2,4</sup>, Montserrat Corrales<sup>1,2,3</sup>, Christian Fadeuilhe<sup>1,2,3</sup>, Laura Vilar-Ribó<sup>1,2,4</sup>, Lorena Arribas<sup>1,4</sup>, Estela Garcia<sup>4</sup>, Silvia Karina Rosales-Ortiz<sup>4,5</sup>, Alejandro Arias Vasquez<sup>6,7</sup>, María Soler Artigas<sup>1,2,4,8</sup>, Marta Ribasés<sup>1,2,4,8</sup>, Josep Antoni Ramos-Quiroga<sup>1,2,3,4</sup>.

<sup>1</sup> Department of Psychiatry, Mental Health and Addictions, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Catalonia, Spain.

<sup>2</sup> Biomedical Network Research Centre on Mental Health (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

<sup>3</sup> Department of Psychiatry and Legal Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain.

<sup>4</sup> Psychiatric Genetics Unit, Group of Psychiatry, Mental Health and Addiction, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain.

<sup>5</sup> Department of Biomedicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

<sup>6</sup> Department of Human Genetics, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud University Medical Center, Geert Grooteplein Zuid 10, 6525 GA, Nijmegen, The Netherlands.

<sup>7</sup> Department of Psychiatry, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud University Medical Center, Geert Grooteplein Zuid 10, 6525 GA, Nijmegen, The Netherlands.

<sup>8</sup> Department of Genetics, Microbiology & Statistics, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

\*Correspondence:

Marta Ribasés, PhD

Group of Psychiatry, Mental Health and Addictions

Vall d'Hebron Research Institute (VHIR)

Passeig Vall d'Hebron, 119-129

08035 Barcelona, Spain

Phone: +34 93 4894162, Fax: +34 93 489 4567

Email: marta.ribases@vhir.org

Josep Antoni Ramos-Quiroga, MD PhD

Group of Psychiatry, Mental Health and Addictions

Vall d'Hebron Research Institute (VHIR)

Passeig Vall d'Hebron, 119-129

08035 Barcelona, Spain

Phone: +34 93 4894162, Fax: +34 93 489 4567

Email: jaramos@vhebron.net

## Abstract

Compelling evidence supports alterations in gut microbial diversity, bacterial composition and/or relative abundance of several bacterial taxa in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). However, findings for ADHD are inconsistent among studies, and specific gut microbiome signatures for the disorder remain unknown. Given that previous studies have mainly focused on the pediatric form of the disorder and involved small sample sizes, we conducted the largest study to date to compare the gastrointestinal microbiome composition in 100 medication-naïve adults with ADHD and 100 sex-matched healthy controls. We found evidence that ADHD subjects have differences in the relative abundance of several microbial taxa. At the family level, our data support a lower relative abundance of Gracilibacteraceae and higher levels of Selenomonadaceae and Veillonellaceae in adults with ADHD. In addition, the ADHD group showed higher levels of *Dialister* and *Megamonas* and lower abundance of *Anaerotaenia* and *Gracilibacter* at the genus level. All four selected genera explained 15% of the variance of ADHD, and this microbial signature achieved an overall sensitivity of 74% and a specificity of 71% for distinguishing between ADHD patients and healthy controls. We also tested whether the selected genera correlate with age, body mass index (BMI) or scores of the ADHD rating scale but found no evidence of correlation between genera relative abundance and any of the selected traits. These results are in line with recent studies supporting gut microbiome alterations in neurodevelopment disorders, but further studies are needed to elucidate the role of the gut microbiota on the ADHD across the lifespan and its contribution to the persistence of the disorder from childhood to adulthood.

## Introduction

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder characterized by a persistent pattern of symptoms of inattention, hyperactivity, and impulsivity, resulting in dysfunction in two or more areas of an individual's life<sup>1,2</sup>. ADHD is associated with deterioration in the social, family, academic and/or occupational functioning of the affected subjects and has a high impact at the socioeconomic level<sup>3</sup>.

The prevalence of ADHD in children is approximately 5.3%, and of these, 50-70% will still show symptoms in adulthood<sup>4</sup>. The etiology is complex and multifactorial, with an average heritability of 74%<sup>5</sup>. Through the largest meta-analyses of genome-wide association studies (GWAS) performed so far, the first genome-wide significant loci for ADHD were identified<sup>6,7</sup>. Evidence for a strong genetic component of common variants in the polygenic architecture of ADHD was found, with an SNP-based heritability of 22%<sup>6</sup>. Given that the large proportion of heritability still needs to be explained, these data also suggest that other mechanisms may provide a means for integrating the effects of genetic and environmental risk factors and explaining additional phenotypic variance in ADHD. Among such factors, compelling evidence supports a possible role for the gut microbiome in ADHD.

The gut microbiome is essential for health and plays a role in the bidirectional regulation of the brain-gut axis. Microorganisms influence the brain through their ability to produce and modify many metabolic, immunological and neurochemical factors in the gut that ultimately impact the central nervous system<sup>8-10</sup>; in turn, brain activity also impacts the gut microbiota composition<sup>11,12</sup>. The gut microbiota influences gut barrier integrity and produces neuroactive compounds such as neurotransmitters, amino acids and microbial metabolites, including short-chain fatty acids<sup>10,13</sup>. These metabolites can interact

with the host immune system, act on the central nervous system by regulating gene expression, epigenetics and neuroplasticity and affect local neuronal cells and afferent pathways that signal directly to the brain<sup>13</sup>. This dynamic bidirectional communication between the gut microbiota and the central nervous system influences brain function, cognition and behavior and highlights the fact that gut microbiota imbalance may contribute to the pathophysiology of neurodevelopmental disorders and mental health outcomes.

Consistently, an increasing number of studies have shown gut microbiome alterations in neurodevelopmental disorders<sup>14-19</sup>. For ADHD, an increasing number of studies have reported that the gut microbial diversity, bacterial composition and/or relative abundance of several bacterial taxa differ between patients and healthy controls<sup>20-28</sup>. Although not confirmed by others<sup>20,22,27</sup>, some studies found differences in microbiota alpha<sup>23,28</sup> or beta diversity<sup>23,24</sup> in ADHD. For example, Prehn-Kristensen et al. observed decreased alpha diversity in ADHD patients and differences in beta diversity between patients and controls<sup>23</sup>. Wang et al.<sup>28</sup> also reported differences in alpha diversity in ADHD, and Szopinska-Tokov found a significant reduction in beta diversity in patients with ADHD<sup>24,28</sup>. When focusing on specific taxonomic groups, Aarts et al. reported a nominal increase in *Bifidobacterium* in individuals with ADHD, changes that were associated with a significantly enhanced predicted synthesis of the dopamine precursor phenylalanine<sup>22</sup>. Similarly, Jiang et al reported decreased amounts of the genera *Dialister*, *Lachnoclostridium*, *Sutterella* and *Faecalibacterium* in treatment-naïve children with ADHD compared with healthy controls and a negative association between the abundance of the last taxonomic group and parental reports of ADHD symptoms<sup>27</sup>. These results were consistent with those from a recent study by Wan et al., which also detected reduced relative abundance of *Faecalibacterium*, as well as higher amounts of *Odoribacter* and *Enterococcus*, in ADHD patients<sup>20</sup>. Moreover, Prehn-Kristensen observed distinct abundance in different microbial

taxa, including increased *Neisseria* and decreased *Prevotella* and *Parabacteroides* in ADHD subjects<sup>23</sup>. Wang et al. compared the fecal microbiota composition between medication-naïve children with ADHD and healthy controls and found *Fusobacterium* genus as marker for ADHD as well as enrichment of *Lactobacillus* in the control group<sup>28</sup>. Finally, a recent study conducted by Szopinska-Tokov et al. revealed an association between the relative abundance of the *Ruminococcaceae* \_UCG\_004 genus and ADHD inattention symptoms<sup>24</sup>. All these previous studies, however, considered small sample sizes (from 14 to 51 ADHD patients), mainly focused on the childhood/adolescent form of the disorder and showed no overlap or lack of concordance between findings.

Additionally, clinical evidence shows that probiotic intervention in early life may improve later outcomes and reduce the risk of neuropsychiatric disorders<sup>29</sup>, and mice colonized by microbiota from subjects with ADHD displayed altered microbial composition and behavioral and brain abnormalities compared with mice transplanted with the microbiota from individuals without ADHD<sup>30</sup>. These data further support that the gut microbiome composition may influence brain function and behavior and play a role in the disorder<sup>30-33</sup>.

Considering this background, we performed the largest characterization of the gastrointestinal microbiome composition in 100 medication-naïve adults with ADHD and 100 sex-matched healthy controls and assessed differences in the microbiota composition between both groups and whether such differences were associated with ADHD clinical symptoms.

## **Materials & Methods**

### **Participants and clinical assessment**

The clinical sample consisted of 100 adult medication-naïve ADHD subjects (DSM-5 criteria) who were referred to an ADHD program

from primary care centers and adult community mental health services. All subjects were evaluated and recruited prospectively from a restricted geographic area of Catalonia (Spain) in a specialized outpatient program for adult ADHD and by a single clinical group at Hospital Universitari Vall d'Hebron of Barcelona (Spain). A description of the sample is provided in Supplementary Table 1.

The clinical assessment consisted of structured interviews and self-report questionnaires in two different steps: (i) ADHD diagnosis was based on the results of the Structured Diagnostic Interview for Adult ADHD (DIVA 2.0)<sup>34</sup> by a psychiatrist; (ii) the severity of ADHD symptoms and levels of impairment and comorbid disorders were assessed by a psychologist. In this part of the evaluation, the following scales and questionnaires were used: the ADHD Rating Scale (ADHD-RS), the Clinical Global Impression (CGI), the Wender Utah Rating Scale (WURS), the Sheehan Disability Inventory (SDS), and the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I and II Disorders (SCID-I and SCID-II). Afterwards, the psychiatrist and psychologist integrated the clinical information and self-reports for valid assessment of symptoms and impairments. In case of discordance between the different raters for ADHD symptoms or inconsistencies between the reporters in responses to items measuring similar symptoms, clinician-identified symptoms on the DIVA 2.0 prevailed. Clinical information was reordered at the moment of inclusion, at which time the stool specimen was also collected. Exclusion criteria were as follows: an intelligence quotient less than 70; lifelong or current history of mood, psychotic, anxiety, substance abuse, and personality disorders; pervasive developmental disorders; a history or the current presence of a condition or illness, including neurologic, metabolic, cardiac, liver, kidney, or respiratory disease; a chronic medication of any kind; birth weight  $\leq 1.5$  kg; and other neurological or systemic disorders that might explain ADHD symptoms.

The control sample consisted of 100 unrelated healthy donors matched by sex and ethnicity with the clinical group. The exclusion criteria were ADHD symptomatology according to the Adult Self-Report Scale A.S.R. S v1.1. and any prior or current psychiatric comorbidity.

All subjects reported European ancestry, which was confirmed through principal component analysis (PCA) using genetic data. Exclusion criteria for all participants included treatment with antibiotics or probiotics up to 3 months before stool collection.

The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee (CREC) of Hospital Universitari Vall d'Hebron. All methods were performed in accordance with the relevant guidelines and regulations, and written informed consent was obtained from all subjects before inclusion. None of the participants received any financial compensation.

### **Sample collection and DNA isolation**

Human fecal samples were collected at home, stabilized with the OMNIgene-GUT (OM-200) (DNA Genotek Inc.) kit and then transported to the laboratory. The samples were aliquoted into 1.5-ml tubes and stored at -80°C. Microbial DNA was purified from 200 mg of each homogenized fecal sample using the QIAamp® PowerFecal® DNA extraction kit (QIAGEN, Hilden, Germany). The isolated DNA was quantified using PicoGreen™ dsDNA Assay Kit<sup>35</sup>.

### **Library preparation and Illumina sequencing**

The V3-V4 hypervariable region of the bacterial 16S rRNA gene was amplified for microbiome composition profiling. DNA library construction was performed following the manufacturer's instructions (Illumina). We used the same workflow as described elsewhere<sup>36</sup> to perform cluster generation, template hybridization, isothermal amplification, linearization,

blocking and denaturation, and hybridization of the sequencing primers. Briefly, the V3-V4 region was amplified using key-tagged eubacterial primers 5'CCTACGGGNGGCWGCAG3' and 5'GACTACHVGGGTATCTAATCC3', and 300-nt paired-end amplicons were subsequently sequenced in two different rounds using the Illumina MiSeq platform. The raw Illumina paired-end reads were merged considering an overlap length > 70 bp with the PEAR software v. 0.9.1, providing a single FASTQ file for each of the samples<sup>37</sup>. High-quality reads were extracted by applying a minimum Phred score of 20 (Q20, 99% based call accuracy). After primer sequences trimming, reads without both primer sequences or with less than 200 bp were discarded with Cutadapt v.1.8.1<sup>38</sup>. Chimeric sequences were removed using the UCHIME software<sup>39</sup>. After quality control filtering, we obtained 14.7 million high-quality sequences with 45,063 to 216,059 reads per sample from a total of 200 fecal samples. The raw and clean number of sequences, mean length, total mega bases sequenced and mean quality per sample can be found in Supplementary Table 2. The remaining reads were clustered into operational taxonomic units (OTUs), in which unique sequences with a relative abundance above 0.1% were clustered into OTUs based on 97% sequence similarity<sup>40</sup> using the CD-HIT package<sup>41</sup> and the BLAST search against the NCBI 16S rRNA reference database (September 2019) with *blastn* v.2.10.0+. Taxonomic groups (phylum, family and genus) were assigned with a Python script developed by ADM-BIOPOLIS (Paterna, Valencia, Spain). To remove genera with absent or low prevalence, the OTU table was filtered at the genus level. OTUs with nonzero values in less than 10% of the samples were removed. OTU counts were normalized by rarefaction with the *phyloseq* R package according to Weiss et al.<sup>42</sup>.

### Statistical Analysis

Alpha diversity (within-sample diversity) was calculated on rarefied data with the Richness, Simpson and Shannon diversity indices and



compared between individuals with ADHD and controls using the `vegan` R package (<https://github.com/vegandevs/vegan>). Beta diversity (between-sample diversity) was calculated by weighted and unweighted UniFrac and Bray Curtis distances, as represented by two-dimensional principal coordinates analysis (PCoA) plots and compared between groups by permutation multivariate analysis of variance (PERMANOVA) using the `phyloseq` R package<sup>43</sup>. The local contribution to beta diversity (LCBD) test was applied to evaluate the contribution of each sample to the diversity between the groups using the `adespatial` R package (<https://github.com/sdray/adespatial>). Canonical correspondence analysis (CCA), a multivariate constrained ordination method, on rarefied OTUs was performed and significance regarding the microbial community composition between groups was assessed by permutational multivariate analysis of variance (ADONIS) using the `vegan` R package (<https://github.com/vegandevs/vegan>).

Differential abundance comparisons between groups were assessed in taxonomic groups showing an average of normalized counts (`baseMean`) > 10 using the `DESeq2` and `randomForest` R packages for the classification, `rfUtilities` to estimate the significance of the classification and `rfPermute` to evaluate the significance of specific taxa, with 1000 permutations. All comparisons were performed at the phylum, family and genus levels. Any unknown taxonomic level was assigned to the next highest known taxonomic rank.

Genera showing significant differences in relative abundance between ADHD cases and controls after multiple comparison correction in `DeSeq2` and the random forest comparisons were considered for downstream analyses. Multiple logistic regression models were applied to test the association between ADHD and all selected genera while adjusting for age, sex and body mass index (BMI). Adjusted Pseudo-R<sup>2</sup> was calculated with the `McFaddenAdj` method and the `DescTools` R package (<https://github.com/AndriSignorell/>

DescTools); sensitivity and specificity were calculated with the caret R package (<https://github.com/topepo/caret/>). A likelihood ratio test with the lmtest R package (<https://cran.r-project.org/web/packages/lmtest/>) was employed to assess whether the inclusion of selected genera in the multiple logistic regression model fits the data significantly better than the model including only age, sex and BMI. In the first model, we considered affectation status as dependent variable and age, sex and BMI as independent variables (ADHD ~ age + sex + BMI); in the second model, we included selected taxa as independent variables (ADHD ~ age + sex + BMI + *Megamonas* + *Anaerotaenia* + *Gracilibacter* + *Dialister*). Spearman correlation tests were used to assess correlations between selected genera, age, BMI, and inattention and hyperactive/impulsivity subscale scores or total scores of the ADHD rating scale.

### **Availability of data and material**

The datasets supporting the conclusions of this article are included and available online. Raw fastq data will be available upon request to the corresponding author.

### **Results**

Bacterial composition based on 16S rRNA sequencing was available for 100 adult ADHD cases and 100 controls. No differences in intestinal microbial alpha diversity (microbial community richness and evenness) were found between ADHD cases and controls when measured by three different indices (Richness, Simpson or Shannon indices; Supplementary Figure 1). Beta diversity (between-sample community dissimilarity) according to weighted and unweighted UniFrac distances as well as the Bray-Curtis dissimilarity index showed no differences in the microbial composition between the groups (PERMANOVA P-value>0.05), with no evidence of separate clustering in PCoA representations (Supplementary Figure 2). No significant differences in the gut microbiota composition between

the ADHD and control groups were observed in the CCA either (ADONIS P-value = 0.31; Supplementary Figure 3).

Compositional analysis of samples revealed that *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* and *Verrucomicrobia* were the most abundant phyla in our sample of 200 subjects (Supplementary Table 3), with no significant differences in relative abundance detected for any of them. When we explored the relative abundance of specific microbial taxa, however, we found evidence that several taxa differed significantly between ADHD cases and controls by two different methods, DeSeq2 and/or random forests: 1 phylum, 7 families and 17 genera showed differential abundance ( $P_{\text{FDR}} < 0,05$ ; DESeq2: 1 phylum, 5 families and 15 genera; random forests: 5 families and 6 genera; Table 1, Figure 1, Supplementary Table 4 and Supplementary Figure 4). When combining the results of both methods, we found overlap for three families (Gracilibacteraceae, Selenomonadaceae and Veillonellaceae) and four genera (*Anaerotaenia*, *Dialister*, *Gracilibacter* and *Megamonas*) (Table 1, Figure 1).

For downstream analysis, we focused on genera that differed in relative abundance between ADHD and controls with both of the methods described above (*Anaerotaenia*, *Dialister*, *Gracilibacter* and *Megamonas*). When we assessed whether they correlated with each other, we found a moderate correlation between *Anaerotaenia* and *Gracilibacter* ( $r=0.35$ ; P-value= $3.6e-04$ ), a weak correlation between *Anaerotaenia* and *Megamonas* ( $r=-0.24$ ; P-value= $0.018$ ) and no correlation between the others (Figure 2). A model including the four genera and the covariates age, sex and BMI explained 15% of the variance in ADHD, with significant improvement of the model which included only the covariates (P-value= $8.2e-07$ ), which explained 5.9% of the variance (Supplementary Table 5). The microbial signature achieved an overall sensitivity of 74% and a specificity of 71% for the detection of individuals with ADHD versus

healthy controls. We also assessed whether the selected genera correlated with age, BMI or ADHD rating scale scores but found no evidence of correlation between relative abundance and any of the selected traits (Figure 2).

## Discussion

To clarify the relationship between ADHD and the gut microbiome, we performed the largest study to date and compared the microbial composition between 100 medication-naïve adults with ADHD and 100 sex-matched unrelated healthy subjects. We found evidence that ADHD subjects exhibit differences in the relative abundance of several microbial taxa. At the family level, our data support a lower relative abundance of Gracilibacteraceae and higher levels of Selenomonadaceae and Veillonellaceae in adults with ADHD. In addition, the ADHD group showed higher levels of *Dialister* and *Megamonas* and lower abundances of *Anaerotaenia* and *Gracilibacter* at the genus level.

These results are in line with recent studies supporting gut microbiome differences in neurodevelopmental disorders. Although the mechanistic explanation for these associations remains unknown, a positive correlation between *Dialister* abundance and activity level has been described in toddlers<sup>44</sup>. Additionally, decreased levels of *Dialister* were found in autism spectrum disorder (ASD) patients<sup>45,46</sup> or in treatment-naïve children with ADHD<sup>27</sup> compared with healthy controls and in ADHD individuals on medication compared with nonmedicated individuals<sup>24</sup>. Furthermore, multiple taxonomic groups that differed in relative abundance between ADHD cases and controls in the present study, including Selenomonadaceae, Veillonellaceae and *Megamonas*, have previously been associated with other psychiatric conditions that often coexist with ADHD, such as ASD or depression<sup>27,47-51</sup>. Given that the ADHD subjects in this study displayed no comorbid psychiatric disorders, we cannot discount a possible pleiotropic effect of these taxonomic groups and

that their relative abundance may explain, in part, ADHD phenotypic variability.

Although previous gut microbiome analyses on ADHD have mainly focused on pediatric samples<sup>20,23,26-28</sup> and there is limited research on adults<sup>22,24</sup>, we focused our study on adulthood ADHD. Nevertheless, given that the gut microbiome evolves throughout the lifespan<sup>16,52,53</sup>, whether early-life exposure to environmental risk factors contributes to the gut microbiota and impacts neurodevelopment and mental health outcomes later in life remains to be investigated. Further longitudinal studies are warranted to provide additional information on the role of the microbiome in ADHD symptom trajectories from childhood to adulthood as well as mental health outcomes and comorbid profiles across the lifespan.

We did not detect substantial changes in alpha or beta diversity between ADHD cases and controls. The high heterogeneity in terms of age, sample size, sex, clinical characteristics and type of controls may explain nonreplicable results and discrepancies between studies. We sex-matched ADHD cases and controls and restricted the clinical sample to ADHD medication-naïve adult subjects, which is a major strength of our study design that may allow us to identify an imbalance in the gut microbiome composition that might be neglected by broader study designs. In addition, the sample sizes of previous studies on ADHD were relatively small; although our study may also have limited statistical power to estimate the magnitude of the differences identified in microbial relative abundance, we assessed the largest sample size considered thus far. The results, however, need to be interpreted with caution given that we selected genera of interest and estimated the variance in ADHD explained by these taxa as well as the sensitivity and specificity of the regression model using the same dataset, which may have led to overfitting and further support the use of independent datasets to obtain more accurate estimates.

Microbiome composition is strongly influenced by environmental factors such as diet, overall health status, and medication use<sup>52,54-56</sup>. The participants in this study were not on medication and had not used antibiotics or probiotics in the three months before sample collection, which may not explain the differences detected between ADHD cases and controls. Nonetheless, no other environmental exposures, including smoking, stress, dietary habits or other lifestyle information, that may have an effect on microbiota composition were considered. For instance, animal models and population-based cross-sectional studies support an effect of nicotine or smoking status on the gut microbiome composition and the fecal metabolome<sup>57-59</sup>. In addition to environmental factors, consistent evidence suggests that the host genetic background impacts the composition of gut microbial communities and that genetic factors influence microbiome composition and explain a significant proportion of the variation in the gut microbiome<sup>60-63</sup>. Hence, further integrative studies considering multiple data sources (i.e., larger sample sizes), including environmental factors, human genetic variation and gut microbial composition, are warranted to provide deeper insight into the mechanisms underlying the relationship between the microbiota, host genetics and individual habits and behavior as well as their roles in ADHD and other neurodevelopmental disorders across the lifespan.

A model including the four genera and the covariates age, sex and BMI explained 15% of the variance in ADHD, with significant improvement of the model which included only the covariates (P-value=8.2e-07), which explained 5.9% of the variance.

## **Acknowledgments**

Over the course of this investigation C.S.M. was a recipient of a Sara Borrell contract from the Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, Spain (CD15/00199), M.R.

was a recipient of a Miguel de Servet contract from the Instituto de Salud Carlos III, Spain (CP09/00119 and CPII15/00023), and M.S.A. was a recipient of a contract from the Biomedical Network Research Center on Mental Health (CIBERSAM), Madrid, Spain, and a recipient of a Juan de la Cierva Incorporación contract from the Ministry of Science, Innovation and Universities, Spain (IJC2018-035346-I). The research leading to these results received funding from the European Union H2020 Programme (H2020/2014-2020) under grant agreements no. 667302 (CoCA) and no. 728018 (Eat2beNICE), from the Instituto de Salud Carlos III (PI15/01789, PI16/01505, PI17/00289, PI18/01788, PI19/00721, PI19/01224 and PI20/00041), from the Pla estratègic de recerca i innovació en salut (PERIS); Generalitat de Catalunya (METAL-Cat; SLT006/17/287) and from the Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca-AGAUR, Generalitat de Catalunya (2017SGR1461) and cofinanced by the European Regional Development Fund (ERDF) and by «la Marató de TV3» (092330/31). The work was also supported by the ECNP Network «ADHD across the Lifespan» (<https://www.ecnp.eu/researchinnovation/ECNP-networks/List-ECNP-Networks/>).

### **Conflict of Interest**

Dra. Sánchez-Mora, Dra. Soler Artigas, Estela García and Dra. Ribasés report no biomedical financial interests or potential conflicts of interest. Vanesa Richarte has served as a speaker for Rubió and Shire/Takeda in the last 5 years. She has received travel awards from Shire/Takeda for participating in psychiatric meetings. The ADHD Program received unrestricted educational and research support from Eli Lilly and Co., Janssen-Cilag, Shire/Takeda, Rovi, Psious and Laboratorios Rubió in the past two years. Dra. Corrales received travel awards from Shire for participating in psychiatric meetings. Christian Fadeuilhe received travel awards from Rubió, Shire/Takeda and Lundbeck for participating in psychiatric meetings. Prof. Ramos-Quiroga was on the speakers' bureau and/or acted as consultant

for Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, Shire, Takeda, Bial, Shionogui, Lundbeck, Almirall, Braingaze, Sinrolab, Medice and Rubió in the last 5 years. He also received travel awards (air tickets + hotel) from Janssen-Cilag, Rubió, Shire, Takeda, Shionogui, Bial, Medice and Eli-Lilly for participating in psychiatric meetings. The Department of Psychiatry chaired by him received unrestricted educational and research support from the following companies in the last 5 years: EliLilly, Lundbeck, Janssen- Cilag, Actelion, Shire, Ferrer, Oryzon, Roche, Psious, and Rubió.

## References

1. Faraone, S.V. et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1. doi:10.1038/nrdp.2015.20..
2. Thapar, A. & Cooper, M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet.* 2016;387(10024):1240-1250. doi:10.1016/S0140-6736(15)00238-X.
3. Franke, B. et al. Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2018;28(10):1059-1088. doi:10.1016/j.euroneuro.2018.08.001.
4. Polanczyk, G., de Lima, M.S., Horta, B.L, Biederman, J. & Rohde, L.A. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry.* 2007;164(6):942-948. doi:10.1176/ajp.2007.164.6.942.
5. Faraone, S.V. & Larsson, H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry.* 2019;24(4). doi:10.1038/s41380-018-0070-0.
6. Demontis, D. et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet.* 2019;51(1):63-75. doi:10.1038/s41588-018-0269-7.
7. Rovira, P. et al. Shared genetic background between children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2020;45(10):1617-1626. doi:10.1038/s41386-020-0664-5.



8. Erny, D. et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS HHS Public Access Author manuscript. *Nat Neurosci.* 2015;18(7):965-977. doi:10.1038/nn.4030.
9. Clarke, G. et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry.* 2013;18:666-673. doi:10.1038/mp.2012.77.
10. Morais, L.H., Schreiber, H.L. & Mazmanian, S.K. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol.* 2020;19(4):241-255. doi:10.1038/s41579-020-00460-0.
11. Kuwahara, A. et al. *Microbiota-Gut-Brain Axis: Enteroendocrine Cells and the Enteric Nervous Sys-Tem Form an Interface between the Microbiota and the Central Nervous System.* Vol 41.; 2020.
12. Mohajeri, M.H., La Fata, G., Steinert, R.E. & Weber, P. Relationship between the gut microbiome and brain function. *Nutr Rev.* 2018;76(7):481-496. doi:10.1093/nutrit/nuy009.
13. Dalile, B., Van Oudenhove, L., Vervliet, B. & Verbeke, K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(8):461-478. doi:10.1038/s41575-019-0157-3.
14. Dam, S.A. et al. The Role of the Gut-Brain Axis in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019;48(3):407-431. doi:10.1016/j.gtc.2019.05.001.
15. Ma, Q. et al. Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: The gut-brain axis. *J Neuroinflammation.* 2019;16(1):1-14. doi:10.1186/s12974-019-1434-3.
16. Borre, Y.E. et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med.* 2014;20(9):509-518. doi:10.1016/j.molmed.2014.05.002.
17. Jurek, L. et al. Is there a dysbiosis in individuals with a neurodevelopmental disorder compared to controls over the course of development? A systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2020;(0123456789). doi:10.1007/s00787-020-01544-1.
18. Rogers, G.B. et al. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: Mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry.* 2016;21(6):738-748. doi:10.1038/mp.2016.50.

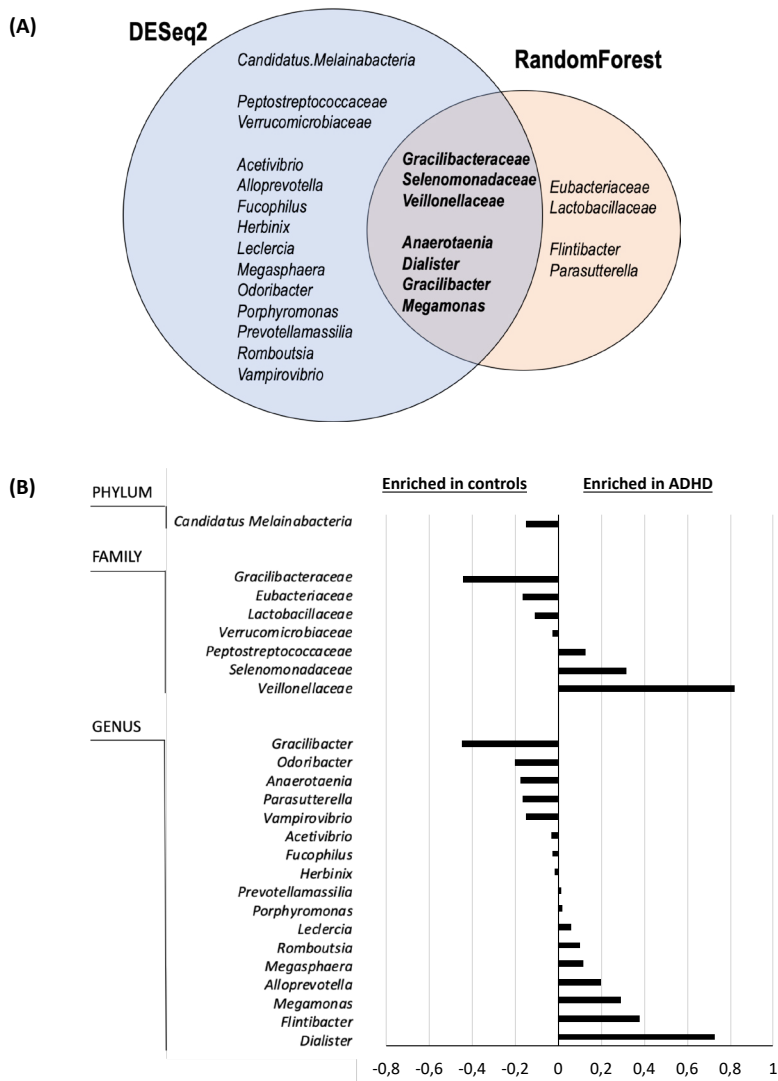
19. Lacorte, E. et al. A Systematic Review of the Microbiome in Children With Neurodevelopmental Disorders. *Front Neurol.* 2019;10. doi:10.3389/fneur.2019.00727.
20. Wan, L. et al. Case-Control Study of the Effects of Gut Microbiota Composition on Neurotransmitter Metabolic Pathways in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Front Neurosci.* 2020;14. doi:10.3389/fnins.2020.00127.
21. Boonchooduang, N., Louthrenoo, O., Chattipakorn, N. & Chattipakorn, S.C. Possible links between gut-microbiota and attention-deficit/hyperactivity disorders in children and adolescents. *Eur J Nutr.* 2020;59(0123456789):3391-3403. doi:10.1007/s00394-020-02383-1.
22. Aarts, E. et al. Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation. *PLoS One.* 2017;12(9):e0183509. doi:10.1371/journal.pone.0183509.
23. Prehn-Kristensen, A. et al. Reduced microbiome alpha diversity in young patients with ADHD. *PLoS One.* 2018;13(7):e0200728. doi:10.1371/journal.pone.0200728.
24. Szopinska-Tokov, J. et al. Investigating the gut microbiota composition of individuals with attention-deficit/hyperactivity disorder and association with symptoms. *Microorganisms.* 2020;8(3):406. doi:10.3390/microorganisms8030406.
25. Checa-Ros, A., Jer, A., Molina-Carballo, A., Campoy, C. & Muñoz-Hoyos, A. Current evidence on the role of the gut microbiome in ADHD: Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Nutrients.* 2021:1-32. doi:10.3390/nu13010249.
26. Sukmajaya A.C., Lusida, M.I., Soetjipto & Setiawati, Y. Systematic review of gut microbiota and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Ann Gen Psychiatry.* doi:10.1186/s12991-021-00330-w.
27. Jiang, H.Y. et al. Gut microbiota profiles in treatment-naïve children with attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res.* 2018;347:408-413. doi:10.1016/j.bbr.2018.03.036.
28. Wang, L.J. et al. Gut microbiota and dietary patterns in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2020;29(3):287-297. doi:10.1007/s00787-019-01352-2.
29. Pärtty, A., Kalliomäki, M., Wacklin, P., Salminen, S. & Isolauri, E. A possible link between early probiotic intervention and the risk of

- neuropsychiatric disorders later in childhood: A randomized trial. *Pediatr Res.* 2015;77(6):823-828. doi:10.1038/pr.2015.51.
30. Tengeler, A.C. et al. Gut microbiota from persons with attention-deficit/hyperactivity disorder affects the brain in mice. *Microbiome.* 2020;8(1):44. doi:10.1186/s40168-020-00816-x.
  31. De Theije, C.G.M. et al. Altered gut microbiota and activity in a murine model of autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun.* 2014;37:197-206. doi:10.1016/j.bbi.2013.12.005.
  32. Sharon, G. et al. Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell.* 2019;177(6):1600-1618.e17. doi:10.1016/j.cell.2019.05.004.
  33. Hsiao, E.Y. et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell.* 2013;155(7):1451-1463. doi:10.1016/j.cell.2013.11.024.
  34. Ramos-Quiroga, J.A. et al. Criteria and Concurrent Validity of DIVA 2.0: A Semi-Structured Diagnostic Interview for Adult ADHD. *J Atten Disord.* 2016:1-10. doi:10.1177/1087054716646451.
  35. Mardis, E. & McCombie, W.R. Library quantification using picogreen fluorometry. *Cold Spring Harb Protoc.* 2017;2017(5):432-435. doi:10.1101/pdb.prot094722.
  36. Klindworth, A. et al. Evaluation of general 16S ribosomal RNA gene PCR primers for classical and next-generation sequencing-based diversity studies. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(1). doi:10.1093/nar/gks808.
  37. Zhang, J., Kobert, K., Flouri, T. & Stamatakis, A. Genome analysis PEAR: a fast and accurate Illumina Paired-End reAd mergeR. 2014;30(5):614-620. doi:10.1093/bioinformatics/btt593.
  38. Martin, M. Cutadapt removes adapter sequences from high-throughput sequencing reads. *EMBnet.journal.* 2011;17:10-12.
  39. Edgar, R.C., Haas, B.J., Clemente, J.C., Quince, C. & Knight, R. UCHIME improves sensitivity and speed of chimera detection. *Bioinformatics.* 2011;27(16):2194-2200. doi:10.1093/bioinformatics/btr381.
  40. Goebel, B.M. & Stackebrandt, E. Cultural and phylogenetic analysis of mixed microbial populations found in natural and commercial bioleaching environments. *Appl Environ Microbiol.* 1994;60(5):1614-1621. doi:10.1128/aem.60.5.1614-1621.1994.

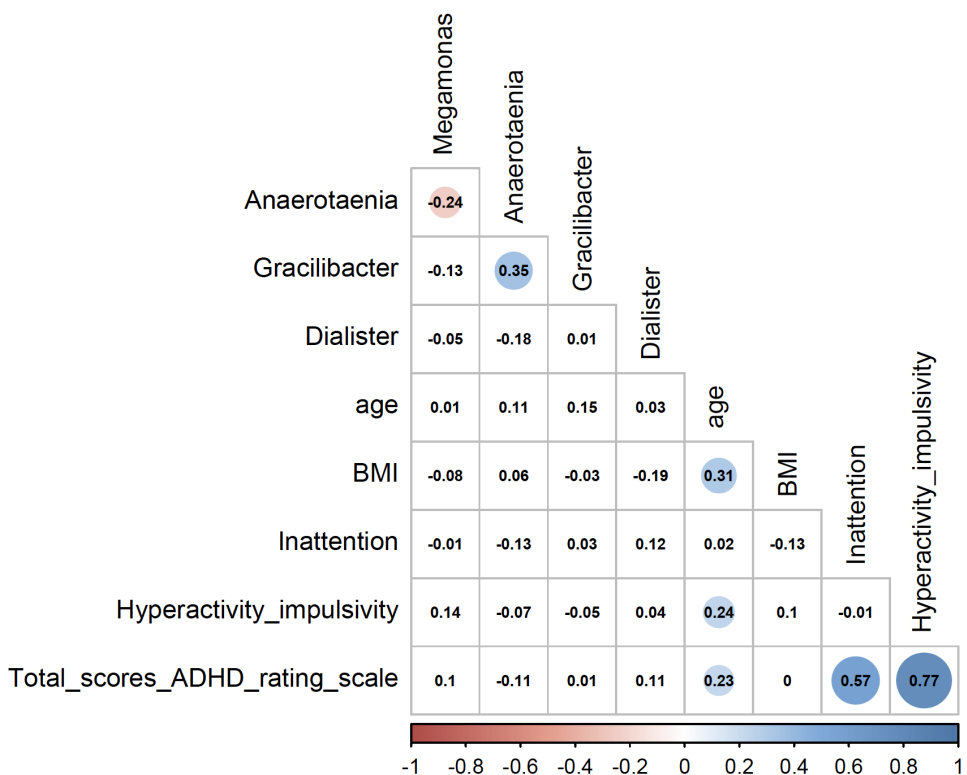
41. Li, W. & Godzik, A. Cd-hit: A fast program for clustering and comparing large sets of protein or nucleotide sequences. *Bioinformatics*. 2006;22(13):1658-1659. doi:10.1093/bioinformatics/btl158.
42. Weiss, S. et al. Normalization and microbial differential abundance strategies depend upon data characteristics. *Microbiome*. 2017;5(1). doi:10.1186/s40168-017-0237-y.
43. Mcmurdie, P.J. & Holmes S. Phyloseq: An R Package for Reproducible Interactive Analysis and Graphics of Microbiome Census Data. doi:10.1371/journal.pone.0061217.
44. Christian, L.M. et al. Gut microbiome composition is associated with temperament during early childhood. *Brain Behav Immun*. 2015;45:118-127. doi:10.1016/j.bbi.2014.10.018.
45. Strati, F. et al. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome*. 2017;5(1):1-11. doi:10.1186/s40168-017-0242-1.
46. Finegold, S.M. et al. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*. 2010;16(4):444-453. doi:10.1016/j.anaerobe.2010.06.008.
47. Benítez-Burraco, A. et al. Cross Talk: The Microbiota and Neurodevelopmental Disorders. *Front Neurosci*. 2017;11:490. doi:10.3389/fnins.2017.00490.
48. Liu, S. et al. Altered gut microbiota and short chain fatty acids in Chinese children with autism spectrum disorder. doi:10.1038/s41598-018-36430-z.
49. Jiang, H. et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015;48:186-194. doi:10.1016/j.bbi.2015.03.016.
50. Zheng, P. et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry*. 2016;21(6):786-796. doi:10.1038/mp.2016.44.
51. Zou, R. et al. Changes in the Gut Microbiota of Children with Autism Spectrum Disorder. *Autism Res*. 2020;13(9):1614-1625. doi:10.1002/aur.2358.
52. Hasan, N. & Yang, H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *PeerJ*. 2019;2019(8):1-31. doi:10.7717/peerj.7502.

53. O'Toole, P.W. Changes in the intestinal microbiota from adulthood through to old age. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(SUPPL. 4):44-46. doi:10.1111/j.1469-0691.2012.03867.x.
54. Flandroy, L. et al. The impact of human activities and lifestyles on the interlinked microbiota and health of humans and of ecosystems. *Sci Total Environ.* 2018;627:1018-1038. doi:10.1016/j.scitotenv.2018.01.288.
55. Falony, G. et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science (80- ).* 2016;352(6285):560-564. doi:10.1126/science.aad3503.
56. Zhernakova, A. et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science.* 2016;352(6285):565-569. doi:10.1126/science.aad3369.
57. Chi, L. et al. Nicotine Alters the Gut Microbiome and Metabolites of Gut-Brain Interactions in a Sex-Specific Manner. *Chem Res Toxicol.* 2017;30(12):2110-2119. doi:10.1021/acs.chemrestox.7b00162.
58. Lee, S.H. et al. Clinical Medicine Association between Cigarette Smoking Status and Composition of Gut Microbiota: Population-Based Cross-Sectional Study. *J Clin Med.* 2018;7:282. doi:10.3390/jcm7090282.
59. Biedermann, L. et al. Smoking Cessation Induces Profound Changes in the Composition of the Intestinal Microbiota in Humans. *PLoS One.* 2013;8(3):e59260. doi:10.1371/journal.pone.0059260.
60. Gilbert, J.A. et al. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med.* 2018;24(4):392-400. doi:10.1038/nm.4517.
61. Sommer, F. & Bäckhed, F. The gut microbiota-masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11(4):227-238. doi:10.1038/nrmicro2974.
62. Awany, D. et al. Host and microbiome genome-wide association studies: Current state and challenges. *Front Genet.* 2019;10(JAN). doi:10.3389/fgene.2018.00637.
63. Hughes, D.A. et al. Genome-wide associations of human gut microbiome variation and implications for causal inference analyses. *Nat Microbiol.* 2020;5(9):1079-1087. doi:10.1038/s41564-020-0743-8.

## Tables &amp; Figures



**Figure 1.** (a) Differentially abundant taxa between ADHD cases and controls according to two different methods, DESeq2 and random forests. (b) Differences in relative abundance between ADHD cases and controls for taxonomic groups surpassing multiple comparison corrections in DeSeq2 and/or random forest analyses.



**Figure 2.** Spearman correlation between the relative abundance of four bacterial genera (Anaerotaenia, Dialister, Gracilibacter and Megamonas) and age, BMI and ADHD rating scale scores. Colored correlations are statistically significant (P-value < 0.05), with positive and negative correlations in blue and red, respectively. Inattention: score of the inattention subscale of the ADHD rating scale; Hyperactivity\_impulsivity: score of the hyperactive/impulsivity subscale of the ADHD rating scale; Total: total scores of the ADHD rating scale.

**Table 1.** Summary of differential abundance results between ADHD patients and controls considering Deseq2 and random forest results.

		Relative abundance (% mean (SD))		Adjusted P-value	
		ADHD	Controls	DEseq2	Random Forests
Phylum	<i>Candidatus</i>	0.072 (0.24)	0.22 (0.76)	3.1E-03	0.11
	<i>Melainabacteria</i>				
Family	Eubacteriaceae	2.105 (1.51)	2.269 (1.35)	0.81	0.02
	<b>Gracilibacteraceae</b>	0.503 (0.85)	0,949 (1.49)	<b>0.035</b>	<b>0.05</b>
	Lactobacillaceae	0.965 (1.52)	1.077 (1.24)	0.93	0.02
	Peptostreptococcaceae	0,327 (0.55)	0,199 (0.23)	0.016	0.27
	<b>Selenomonadaceae</b>	0,387 (1.14)	0,071 (0.26)	<b>3.5E-07</b>	<b>0.05</b>
	<b>Veillonellaceae</b>	1,658 (1.90)	0,837 (1.43)	<b>0.012</b>	<b>9.9E-03</b>
	Verrucomicrobiaceae	0,036 (0.11)	0,063 (0.17)	0.012	0.73
Genus	<i>Acetivibrio</i>	0.021 (0.05)	0.056 (0.17)	6.1E-03	0.099
	<i>Alloprevotella</i>	0.380 (1.63)	0.182 (0.97)	4.4E-04	0.21
	<b>Anaerotaenia</b>	<b>0.072 (0.13)</b>	<b>0.248 (0.49)</b>	<b>2.3E-09</b>	<b>9.9E-03</b>
	<b>Dialister</b>	<b>1.377 (1.76)</b>	<b>0.649 (1.26)</b>	<b>0.041</b>	<b>0.02</b>
	<i>Flintibacter</i>	1.967 (1.46)	1.588 (1.37)	0.26	0.045
	<i>Fucophilus</i>	0.036 (0.11)	0.064 (0.17)	0.012	0.42
	<b>Gracilibacter</b>	<b>0.509 (0.86)</b>	<b>0.958 (1.50)</b>	<b>0.040</b>	<b>9.9E-03</b>
	<i>Herbinix</i>	0.024 (0.05)	0.042 (0.08)	0.024	0.24
	<i>Leclercia</i>	0.084 (0.42)	0.025 (0.12)	9.8E-03	0.30
	<b>Megamonas</b>	<b>0.323 (1.04)</b>	<b>0.029 (0.20)</b>	<b>3.2E-29</b>	<b>9.9E-03</b>
	<i>Megasphaera</i>	0.209 (0.72)	0.091 (0.42)	7.5E-20	0.80
	<i>Odoribacter</i>	0.547 (0.34)	0.751 (0.83)	0.039	0.14
	<i>Parasutterella</i>	0.751 (1.30)	1.588 (1.37)	0.70	9.9E-03
	<i>Porphyromonas</i>	0.129 (0.52)	0.110 (0.55)	6.1E-03	0.36
	<i>Prevotellamassilia</i>	0.356 (1.82)	0.340 (1.69)	6.4E-15	0.31
	<i>Romboutsia</i>	0.228 (0.52)	0.126 (0.16)	9.8E-03	0.93
	<i>Vampirovibrio</i>	0.073 (0.24)	0.225 (0.77)	2.6E-03	0.38



#### 4. Estudi 4: «TREATING IMPULSIVITY WITH PROBIOTICS IN ADULTS (PROBIA): STUDY PROTOCOL OF A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL».

**Referència:** Arteaga-Henríquez G, Rosales-Ortiz SK, Arias-Vásquez A, Bitter I, Ginsberg Y, Ibañez-Jimenez P, Kilencz T, Lavebratt C, Matura S, Reif A, Rethelyi J, Richarte V, Rommelse N, Siegl A, Ramos-Quiroga JA. Treating impulsivity with probiotics in adults (PROBIA): study protocol of a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Trials*. 2020 Feb 11;21(1):161. doi: 10.1186/s13063-019-4040-x. PMID: 32046750; PMCID: PMC7014653.

**Revista:** *Trials* (2020).

**Factor d'impacte:** Aquesta revista multidisciplinària està indexada en el Journal Citation Reports amb un factor d'impacte actual de 1,883.

#### RESUM:

**Introducció:** La impulsivitat i la compulsivitat estan relacionades amb el desajust emocional i social i sovint són la base dels trastorns psiquiàtrics. Recentment, s'ha demostrat que les alteracions en la composició de la microbiota tenen implicacions per al desenvolupament del cervell i el comportament social a través de l'eix microbiota-intestí-cervell. No obstant això, encara existeix certa inconsistència en els resultats. Evidències recents suggereixen l'efecte modulador dels sinbiòtics sobre la microbiota intestinal i la contribució d'aquests agents a millorar els símptomes de moltes malalties psiquiàtriques. Fins ara, no s'ha realitzat cap assaig controlat aleatori per establir la viabilitat i l'eficàcia d'aquesta intervenció dirigida a la reducció de la impulsivitat i la compulsivitat. La nostra hipòtesis és que la suplementació amb sinbiòtics pot ser un tractament eficaç en adults amb alts nivells d'impulsivitat i/o compulsivitat.

**Disseny i mètodes:** Es realitza el disseny d'un assaig controlat, aleatoritzat, prospectiu, multicèntric, doble cec amb un tractament amb fórmula sinbiòtica versus placebo. El resultat principal és la taxa de resposta al final de la fase controlada amb placebo (resposta definida com a puntuació clínica de l'escala d'impressió clínica global de millora d'1 o 2 = molt més millorada o molt millorada (CGI-I), a més d'una reducció de la puntuació total de l'índex de reactivitat afectiva d'un 30% en comparació amb la puntuació basal). En l'assaig participaran un total de 180 participants amb un TDAH i un comportament altament impulsiu. Les mesures de resposta secundàries, inclosos els canvis en la psicopatologia general, els símptomes del TDAH, la funció neurocognitiva, els paràmetres somàtics, l'activitat física, la ingesta nutricional i la qualitat de vida relacionada amb la salut, s'exploraran en les avaluacions abans, durant i al final de la intervenció. També es valorarà l'efecte de la intervenció en la genètica, la microbiota i diversos biomarcadors sanguinis.


**Discussió:** Aquest és el primer assaig clínic dissenyat per determinar l'efecte de la suplementació amb sinbiòtics sobre la reducció del comportament impulsiu i compulsiu. Aquest assaig clínic pot contribuir a explicar els mecanismes implicats en la relació existent entre el microbioma intestinal i el cervell. Si s'observa una reducció del comportament impulsiu i compulsiu en aquests pacients, es podria disposar de noves opcions terapèutiques, com és el cas dels probiòtics, per al TDAH.

## STUDY PROTOCOL

## Open Access

# Treating impulsivity with probiotics in adults (PROBIA): study protocol of a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial



Gara Arteaga-Henríguez<sup>1</sup> , Silvia Karina Rosales-Ortiz<sup>1</sup>, Alejandro Arias-Vásquez<sup>2,3</sup>, Istvan Bitter<sup>4</sup>, Ylva Ginsberg<sup>5</sup>, Pol Ibañez-Jimenez<sup>1</sup>, Tünde Kilencz<sup>4</sup>, Catharina Lavebratt<sup>6,7</sup>, Silke Matura<sup>8</sup>, Andreas Reif<sup>8</sup>, Janos Rethelyi<sup>4</sup>, Vanesa Richarte<sup>1,9,10,11</sup>, Nanda Rommelse<sup>3,12</sup>, Anne Siegl<sup>8</sup> and J. Antoni Ramos-Quiroga<sup>1,9,10,11\*</sup>

## Abstract

**Background:** Impulsivity and compulsivity are related to emotional and social maladjustment and often underlie psychiatric disorders. Recently, alterations in microbiota composition have been shown to have implications for brain development and social behavior via the microbiota–gut–brain axis. However, the exact mechanisms are not fully identified. Recent evidence suggests the modulatory effect of synbiotics on gut microbiota and the contribution of these agents in ameliorating symptoms of many psychiatric diseases. To date, no randomized controlled trial has been performed to establish the feasibility and efficacy of this intervention targeting the reduction of impulsivity and compulsivity. We hypothesize that supplementation with synbiotics may be an effective treatment in adults with high levels of impulsivity and/or compulsivity.

**Methods/design:** This is a prospective, multicenter, double-blind, randomized controlled trial with two arms: treatment with a synbiotic formula versus placebo treatment. The primary outcome is the response rate at the end of the placebo-controlled phase (response defined as a Clinical Global Impression–Improvement Scale score of 1 or 2 = very much improved or much improved, plus a reduction in the Affective Reactivity Index total score of at least 30% compared with baseline). A total of 180 participants with highly impulsive behavior and a diagnosis of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and/or borderline personality disorder, aged 18–65 years old, will be screened at three study centers. Secondary outcome measures, including changes in general psychopathology, ADHD symptoms, neurocognitive function, somatic parameters, physical activity, nutritional intake, and health-related quality of life, will be explored at assessments before, during, and at the end of the intervention. The effect of the intervention on genetics, microbiota, and several blood biomarkers will also be assessed. Gastrointestinal symptoms and somatic complaints will additionally be explored at 1-week follow-up.

**Discussion:** This is the first randomized controlled trial to determine the effects of supplementation with synbiotics on reducing impulsive and compulsive behavior. This clinical trial can contribute to explaining the mechanisms involved in the crosstalk between the intestinal microbiome and the brain. If effects can be established by reducing impulsive and compulsive behavior, new cost-effective treatments might become available to these patients.

(Continued on next page)

\* Correspondence: [jaramos@vhebron.net](mailto:jaramos@vhebron.net)

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Catalonia, Spain

<sup>9</sup>Group of Psychiatry, Mental Health and Addictions, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Barcelona, Catalonia, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



(Continued from previous page)

**Trial registration:** ClinicalTrials.gov, NCT03495375. Registered on 26 February 2018.

**Keywords:** Impulsivity, Compulsivity, Aggression, Microbiome, Probiotics, Synbiotics, ADHD, Borderline personality disorder, Nutrition

## Background

Impulsivity may be defined as “a predisposition towards rapid, unplanned reactions to internal or external stimuli, with diminished regard to the negative consequences that such reactions may have for the impulsive individual or others” [1–4]. In contrast, compulsivity represents “the performance of repetitive and functionally impairing overt or covert behavior without an adaptive function, performed in a habitual or stereotyped fashion, either according to rigid rules or as a means of avoiding perceived negative consequences” [2, 5]. Both traits share neuronal mechanisms involving a dysfunctional inhibition of thoughts and behavior [1, 6], and, rather than unitary phenomena, they are considered as multidimensional constructs that involve disruption within a range of neural processes, including attention, perception, and coordination of motor and/or cognitive processes. Impulsive and compulsive symptoms are over-represented in individuals with several psychiatric disorders, such as attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), borderline personality disorder (BPD), and/or obsessive-compulsive disorder [7]. Importantly, maladaptive impulsivity and compulsivity can lead to serious consequences not only for affected individuals and their families but also for society. They predispose individuals to aggressive or addictive behaviors, increasing the risk for mortality [8]. Despite this, data about modifiable risk and protective factors are largely lacking.

## Nutrition, brain, and behavior

Not only heritability, sex, and socioeconomic status (SES) but also diet may play a pivotal role in impulsive and compulsive symptomatology [9, 10]. In line with this, a number of studies have shown that different nutrient combinations may have interactive effects on cognitive function and behavior, including antioxidants; omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs); monounsaturated fatty acids; polyphenols; potassium; calcium; zinc; fiber; folate; and/or vitamins A, B<sub>12</sub>, C, D, or E [11–13]. More specifically, recent reports have linked aggressive behavior with low blood omega-3 PUFA levels and/or with low seafood consumption [14], and several animal studies have found that the long-term consumption of a low-calorie diet enhances autophagy and protects neurons effectively against aging, maintaining learning and memory capacity, whereas long-term consumption of a high-calorie diet facilitates neuronal loss in the hippocampus, aggravating age-related cognitive impairments [15, 16].

Importantly, the type of food intake can influence brain development and function in all age groups, with a recent study showing that prenatal exposure to an unhealthy diet was associated with ADHD symptoms, further linked to altered epigenetic modification of blood-derived DNA [17, 18]. However, these findings have not been consistently replicated in large-sample randomized controlled trials (RCTs), and the underlying mechanisms remain unknown [19–23].

## Gut microbiome, microbiota, and behavior

Although *microbiota* refers to the specific microorganisms that are found within a specific environment, *microbiome* refers to the collection of genomes from all the microorganisms found in this particular environment [24]. It is hypothesized that an imbalance in the gut microbiota (dysbiosis) may have a negative effect on neurodevelopment, behavior, and cognition [25–31]. Related to this, changes in human microbiome and/or microbiota composition have been consistently found in individuals with autism spectrum disorder (ASD) [32–36], and a pilot study on the microbiome has demonstrated, for the first time, a difference in several bacterial taxa between subjects with ADHD and healthy control subjects [37]. Specifically, lower *Firmicutes* genus and higher *Bifidobacterium* genus were found in subjects with ADHD than in healthy individuals, with the increase in the *Bifidobacterium* genus relating to decreased ventral striatal functional magnetic resonance imaging responses during reward anticipation [37].

The relationship between gut microbiota and the brain seems to be bidirectional. The gut microbiota modulates brain function and development, and the brain can alter the gut microbiota, allowing colonization by pathogenic bacteria [38–40]. Illustrating this idea, some studies have shown an overrepresentation of gastrointestinal symptoms in patients with both neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders [41–48], and a study in healthy students found that during exams, psychological stress increased at the same time that numbers of lactobacilli in stool samples decreased [49].

But how does this bidirectional communication—the gut–brain axis—work? The “enteric nervous system” is complex and, regarding neurotransmitters and signaling molecules, similar to the brain [50]. As an example, 95% of all circulating serotonin, dopamine, or noradrenaline precursors are produced by our gut microbiota [50]. This system is connected to the central nervous system

through hormonal or innate neuronal pathways [51] that are critical for its development and vice versa [52]. Furthermore, studies have shown that the gut flora is critically involved in immunoregulation [53–55], whereas some reports have shown the immune system as an important regulator of neurodevelopment and synaptic function in the brain [56]. In line with this, immune dysfunction and/or autoimmunity have been speculated to be associated with many neuropsychiatric and neurodevelopmental disorders, such as ADHD [57, 58]. Supporting this idea, an increased incidence of immune-mediated disorders (e.g., asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, allergic conjunctivitis, psoriasis, thyrotoxicosis, or type 1 diabetes) has been found among patients with ADHD [59–62]. Moreover, elevated inflammatory markers (especially interleukin [IL]-6 [63–65] or auto-antibody levels (e.g., anti-basal ganglia antibodies, antibodies against the dopamine transporter) [66, 67] have been found both in serum/plasma and in cerebrospinal fluid of these patients [63, 68, 69].

#### Probiotic/synbiotic interventions

Probiotic bacteria, or “probiotics,” are live, nonpathogenic microorganisms that normally inhabit the intestines and contribute to the health of the host by improving microbial balance [70]. On the other hand, prebiotics are nondigestible ingredients that selectively stimulate the growth and activity of these probiotic microorganisms [71]. The synergic combination of probiotics and prebiotics is referred to as *synbiotics*. Recent findings suggest that probiotics and/or synbiotics can not only revert dysbiosis but also modulate brain activity and improve cognition, mood, and behavior [72–78]. Importantly, a recent study has shown that oral administration with *Lactobacillus* during the first 6 months of life reduced the prevalence of ADHD or ASD at the age of 13 [79]. However, the exact mechanisms by which probiotics and/or synbiotics exert their action remain unknown. Recent findings suggest immunomodulatory and anti-inflammatory properties of these agents [80], possibly by selectively targeting T-helper (Th) type 1 [81] and Th17 cell lineages [82].

The aim of the present multicenter, prospective, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study is to investigate the effect of a synbiotic formula (Synbiotic 2000 Forte 400; Synbiotic AB, Höganas, Sweden) on reducing impulsive, compulsive, and aggressive behaviors in a sample of highly impulsive adults with a diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and/or borderline personality disorder (BPD). In this study, we will test the idea that supplementation with probiotics will, by modifying the gut microbiota structure and metabolism, reduce impulsive, compulsive, and aggressive behaviors in this specific population and thereby

improve their daily life function. Moreover, we will evaluate the composition of gut microbiota in this population and link it to inflammatory/immunological abnormalities that can underlie core symptoms of these disorders.

#### Methods/design

This protocol is presented in accordance with the 2013 SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) Statement (See Additional file 1 for the populated SPIRIT Checklist (83).

#### Trial design and study setting

The Treatment of impulsivity in adults with probiotics (PROBIA) trial is designed as a 10-week multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel design study. It will be performed in close cooperation between three European clinical centers: Goethe University Hospital Frankfurt (Department of Psychiatry, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy), Frankfurt, Germany; Vall d’Hebron Research Institute (Psychiatry, Mental Health and Addictions Group), Barcelona, Spain; and Semmelweis University (Department of Psychiatry and Psychotherapy), Budapest, Hungary. These centers are all affiliated with or part of university hospitals and, with around 300 new inpatients and outpatients visiting each center every year, are considered as reference centers for the treatment of ADHD, BPD, and other disorders characterized by high impulsivity levels.

#### Study population and recruitment

Participants will be eligible for participation in this study if they meet all the inclusion criteria and none of the exclusion criteria listed in Table 1. With the aim of gender balancing the study, at least 30% female participants will be included.

Recruitment began on 22 February 2019 and will have a duration of 2 years. A total of 180 participants (60 subjects per site) will be recruited by trained psychiatrists and/or psychologists at the different sites (see Fig. 1). Strategies aimed at optimizing the recruitment process will include the distribution of handouts or flyers to colleagues, physicians, and families, as well as an offer of reimbursement of study-related travel costs to participants. Furthermore, and depending on local regulations, information via presentations, websites, and social media campaigns will be provided. Regular calls will be made to patients to avoid participant withdrawal from the study.

#### Randomization and study intervention

After eligibility checks have been conducted and written consent has been obtained by the different psychiatrists and/or psychologists of the trial team, eligible

**Table 1** Inclusion and exclusion criteria of the PROBIA trial

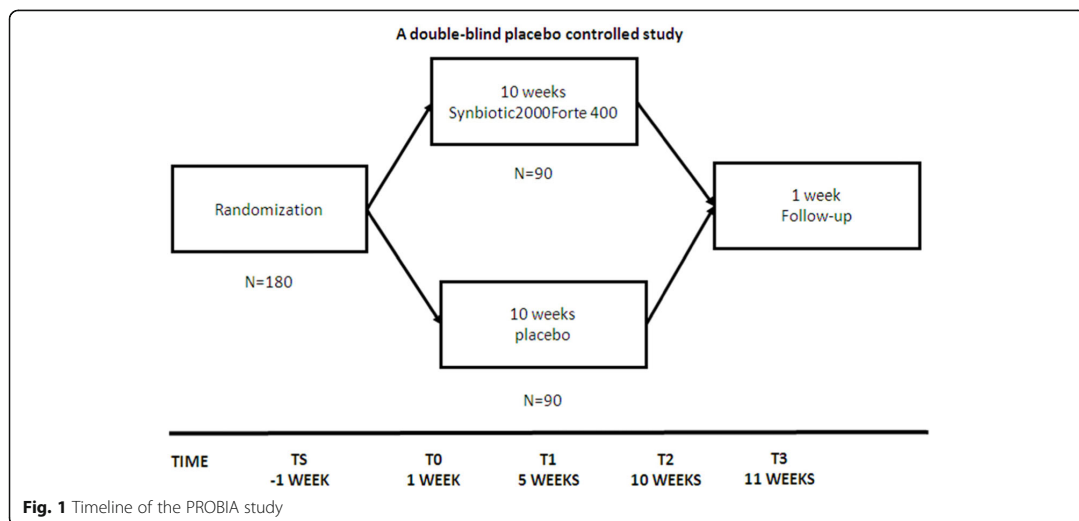
Inclusion criteria	<p>Both males and females aged 18–65 years</p> <p>A high level of multidimensional impulsivity based on both a Clinical Global Impression–Severity Scale (CGI-S) score <math>\geq 4</math> and an Affective Reactivity Index (ARI) <math>\geq 5</math></p> <p>DSM-5 criteria for attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and/or borderline personality disorder (BPD) confirmed by a structured diagnostic interview (ADHD: Diagnostic Interview for Adult ADHD [DIVA 2.0]; BPD: Structured Clinical Interview for DSM-IV [SCID-II])</p> <p>Deemed reliable and compliant with the protocol by the investigator</p> <p>Ability to speak and comprehend the native language of the country in which the assessments take place</p> <p>Informed consent signed</p>
Exclusion criteria	<p>Antibiotherapy within the last 6 weeks prior to study</p> <p>Currently taking probiotics</p> <p>Presence of a major psychiatric disorder with psychotic symptoms or other major psychiatric conditions requiring hospitalization (e.g., significant mood disorders)</p> <p>Neurological disorders involving central functions (e.g., epilepsy, multiple sclerosis, narcolepsy)</p> <p>Intelligence quotient (IQ) <math>&lt; 70</math> (measured by WAIS, if available)</p> <p>Major physical illnesses of the cardiovascular, endocrine, pulmonal, immune, or gastrointestinal system or undergoing immunosuppression</p> <p>History of/present clinically relevant somatic acute or chronic disorders that, in the opinion of the investigator, might confound the results of tolerability/safety assessments or prohibit the patient from completing the study or would not be in the best interest of the patient</p> <p>Documented allergy, hypersensitivity, or intolerance to any of the ingredients of the intervention</p> <p>Subject has taken another investigational product or taken part in a clinical study within 30 days prior to entering the study.</p>

Abbreviations: DSM Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, PROBIA Treatment of impulsivity in adults with probiotics, WAIS Wechsler Adult Intelligence Scale

participants will be randomized to the experimental (EG) or the control (CG) group in a 1:1 allocation ratio using an independent web-based computerized service ([www.randomization.com](http://www.randomization.com)). Randomization will be center-stratified and have a fixed length per center, being independent of participant characteristics.

However, due to the large sample size, a balanced ratio of baseline characteristics between the EG and CG is expected.

Individual participant treatment kits will contain all required daily synbiotic or placebo envelopes for the 10-week RCT and will be prepared in advance by sequentially



**Fig. 1** Timeline of the PROBIA study

numbering and labeling them as “A” or “B.” Because this is a double-blind study, neither the participants nor the clinicians involved in the trial will have access to the randomization list.

Synbiotic 2000 Forte 400 (SF) is a synbiotic formula currently produced by Synbiotic AB in Höganäs, Sweden. Each dose (powder-containing sachet) of SF contains 100 billion of each of *Pediococcus pentosaceus* 5-33:3, *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* 19, *Lactobacillus plantarum* 2362, and *Leuconostoc mesenteroides* 77:1, in combination with four bioactive fermentable fibers (2.5 g each of  $\beta$ -glucan, inulin, pectin, and resistant starch). SF is categorized as a generally regarded as safe agent, being tested on several hundreds of critically ill patients (e.g., pancreatitis, liver transplant) with no side effects or specific and/or relevant risks conferred to the trial participants [83]. The placebo (also provided by Synbiotic AB) is composed of the polysaccharide maltodextrin and has a texture and flavor similar to SF. Participants will be asked to continue with their previous medications and/or usual treatments and add the synbiotic or placebo once daily on top of cold foods such as yogurt, muesli, or salad. To secure bacterial viability, participants will be asked to store both SF and placebo at +4–6 °C.

## Outcome measures

### Primary outcomes

The primary outcome measure will be response to treatment, defined by a reduction in the Affective Reactivity Index–Self-Report (ARI-S) scale total score of at least 30% compared with baseline plus a Clinical Global Impression–Improvement Scale total score of 1 or 2 (very much improved or much improved) at the end of the placebo-controlled phase.

### Secondary outcomes

The secondary outcome measures are selected to assess intervention effects on symptoms of impulsivity, compulsivity, and aggression via a series of selected scales and questionnaires (e.g., the Strengths and Difficulties Questionnaire, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, Difficulties in Emotion Regulation Scale, and the Urgency, Premeditation [lack of], Perseverance [lack of], Sensation Seeking, Positive Urgency, Impulsive Behavior Scale [UPPS-P]). Interestingly, the UPPS-P consists of a 59-item self-report assessing five subscales (negative and positive urgency, premeditation, perseverance, and sensation seeking), with a mean value being calculated separately for each scale, allowing the estimation of distinct dimensions of impulsive behavior [84]. Another secondary outcome measure will be the change in ADHD symptoms (via the ADHD Rating Scale [ADHD-RS]). Like the UPPS-P, the ADHD-RS provides not only a total ADHD score but also

separate scores for inattentive, hyperactive, and impulsive subscales, providing a better characterization of patients.

Changes in general psychopathology, major stressors, neurocognitive function, sleep disturbances, body-related measures (e.g., pulse rate, blood pressure, body mass index, waist–hip circumference ratio), medications taken, physical activity (via mobile health application and movement sensors), health-related quality of life, microbiome composition, and blood markers will also be evaluated. Blood markers will include genetic parameters, hormones, neurotransmitters, nutrients, and inflammatory/anti-inflammatory molecules (see Table 2).

Blood samples (34.5 ml) will be fractionated into serum and plasma and stored at –80 °C. Then, they will be shipped to the Department of Human Genetics of Radboudumc, Nijmegen, The Netherlands, for storage. Thereafter, blood markers will be measured at the Department of Clinical Biochemistry at Radboudumc in Nijmegen according to validated protocols. Participants willing to take part in the assessment of their microbiome will receive a specially designed container for feces collection, allowing participants to send the samples by ordinary post to the individual centers, where they will be processed and stored at –80 °C for later shipping to the Department of Human Genetics of Radboudumc for sequencing and analysis of bacterial DNA. Crucially, before and during the intervention, the participants will be asked to send back their fecal samples within 24 h after the test sessions.

Another secondary outcome measure will be the change in nutritional intake. Participants will be asked to complete at least three 24-h dietary recalls (24HDRs): at baseline, during the intervention, and directly afterward, including two weekdays and one weekend day on non-consecutive days. They will need to describe the type and amount (in grams) of all drinks and foods consumed during the previous days, starting with the first intake after waking up in the morning. Moreover, they will have to specify the time for every meal occasion during the day (breakfast, lunch, dinner, or snack).

Participant compliance with the intervention (SF or placebo) will be monitored with the Probabilistic Medication Adherence Scale throughout the 10 weeks of the intervention. Moreover, participants will be asked to return unused envelopes from the previous visit. This will enable us to secure bacterial viability and at the same time estimate adherence to treatment. Finally, the presence of somatic complaints/side effects or gastrointestinal symptoms (via the Bristol Stool Scale) will also be evaluated.

### Participant timeline

The trial timeline is shown in Table 3. Time points per intervention will be selected on the basis of known duration to exert effect.

**Table 2** Measurement of blood markers

Type of marker	Marker name	Link with:	Tissue
Inflammation	TNF- $\alpha$	Inflammation/exercise*/diet	Serum/plasma
	IL-1 $\beta$	Inflammation/exercise*/diet	Serum/plasma
	IL-6	Inflammation/exercise*/diet	Serum/plasma
	CRP	Inflammation/diet	Serum/plasma
	Bacterial lipoprotein	Inflammation/diet	Serum/plasma
	Vitamin B <sub>12</sub>	Diet	Serum/plasma
	Folic acid	Diet	Serum/plasma
Vitamins and minerals	Vitamin D	Diet	Serum/plasma
	Iron	Diet	Serum/plasma
	Cu	Diet	Serum/plasma
Nutrients	Cholesterol	Diet	Serum/plasma
	Glucose	Diet	Serum/plasma
	Homocysteine	Diet	Serum/plasma
	BDNF	Diet	Serum/plasma
	5-HT	Diet	Serum/plasma
Other markers	SCFA	Diet	Feces
	GLP-1	Hormone-diet	Serum/plasma
	Insulin	Hormone-diet	Serum/plasma
	Paraoxonase	Diet	Serum/plasma

Abbreviations: 5-HT serotonin, BDNF brain-derived neurotrophic factor, CRP C-reactive protein, GLP-1 glucagon-like peptide 1, IL interleukin, SCFA short-chain fatty acid, TNF- $\alpha$  tumor necrosis factor- $\alpha$

At the screening visit (TS), the rate of impulsivity will be established by performing structured interviews, the ARI-S, and the Clinical Global Impression–Severity Scale. After having established the presence of high impulsivity, the diagnosis of ADHD and/or BPD will be assessed via the Diagnostic Interview for Adult ADHD, Second Edition, and the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Disorders section for BPD, respectively. Thereafter, screening for eligibility based on clinical history, demographics (including SES), tests, and questionnaires (e.g., Mini-International Neuropsychiatric Interview [M.I.N.I.-Plus], IQ tests [Wechsler Adult Intelligence Scale, Fourth Edition]) will be performed, and informed consent will be obtained. Once this process is finished, a mobile health system as well as a food record will be introduced to participants (duration, approximately 1 h). The mobile health system will enable patients to share (via a mobile application) data of interest regarding their physical activity (acceleration, number of steps).

Trial-specific assessments will be done at T0 (duration, approximately 3 h), scheduled within 1 week after TS. During the week between TS and the baseline visit (T0), the mobile health system will be used at home. Here and during 24 h, participants will wear movement sensors on two working days and on Saturday and Sunday, and they will be asked to complete

three 24HDRs on a web-based tool or paper on two nonconsecutive weekdays and one weekend day (duration, 15 min each). Individuals will also be asked to collect feces on one day during the 1-week period at home and to bring it along at T0.

In addition to responding to the questionnaires and scales listed in Table 1, participants will be instructed on how to store and eat the study product (SF or placebo). The intervention will begin on the day after T0, and participants will be asked to continue with their usual medications and/or treatments. Participants will have to complete another three 24HDRs, collect their feces before the next visit, and bring it along at T1, following the same guidelines as during the screening assessments.

T1 (midintervention assessment; duration, approximately 3 h) will take place 5 weeks after T0. This midintervention assessment aims at obtaining the primary and secondary outcome measures during the ongoing trial. Participants will be asked once again to wear movement sensors, complete another three 24 HDRs, and collect their feces 1 week before T2 and bring it along at T2. At 10 weeks after initiating the probiotic or placebo intervention (T2), primary and some secondary outcome measures will be assessed again (duration, approximately 3 h).

Within 1 week after T2 and with the aim of measuring safety aspects of the intervention (i.e., somatic complaints/side effects as well as gastrointestinal symptoms),



**Table 3** Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) schematic schedule of enrollment, interventions, and assessments

Study procedures	Visit	Screening	Open label			Follow-up
		T5	T0	T1	T2	T3
	Week	-1	1	5	10	11
	Day	-7 to -1	1	35 ± 2	70 ± 2	77 ± 2
Informed consent form		X				
Inclusion/exclusion criteria		X				
Demographics (including SES)		X				
IQ (IQ score based on WAIS, if available)		X				
M.I.N.I.-Plus assessment		X				
Confirmation of diagnosis/-es		X				
Confirmation of ADHD	DIVA 2.0	X				
Confirmation of BPD	SCID-II	X				
Primary outcome						
Clinical Global Impression–Improvement Scale	CGI-I			X	X	X
Affective Reactivity Index	ARI-S	X	X	X	X	X
Secondary outcomes						
Clinical Global Impression–Severity Scale	CGI-S	X	X	X	X	
Clinician rating of ADHD symptoms	ADHD-RS		X	X	X	
Self-rating of multidimensional impulsivity	UPPS-P		X	X	X	
Questionnaire on well-being			X		X	
Functioning Assessment Short Test	FAST		X	X	X	
Self/other rating of strength and difficulties	SDQ		X	X	X	
Clinician rating of compulsivity	Y-BOCS		X	X	X	
Sleep problems	5-item questionnaire		X	X	X	
Self-rating of emotion regulation difficulties	DEERS-16		X	X	X	
Somatic complaints/side effects	Body system questions			X	X	X
Gastrointestinal symptoms	Bristol Stool Scale		X	X	X	X
Self-rating of perceived stress	PSS		X	X	X	
Major stressors			X	X	X	
Blood pressure, pulse rate, height, weight, waist, hip, medical history, medication evaluation	Assessed by clinician		X	X	X	
Physical activity	Actigraphy; mobile health application		X		X	
Blood biomarkers	Blood sample		X	X	X	
Microbiome	Stool sample		X	X	X	
DNA and RNA	Blood sample		X	X	X	
Neurocognitive measures	CPT-II		X	X	X	
Nutritional intake	Food diary		X	X	X	
Treatment adherence/satisfaction/beliefs						
Probabilistic Medication Adherence Scale	ProMAS		X	X	X	

**Abbreviations:** ADHD attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD-RS Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale, ARI-S Affective Reactivity Index–Self-Report, BPD borderline personality disorder, CGI-I Clinical Global Impression–Improvement Scale, CGI-S Clinical Global Impression–Severity Scale, CPT-II Continuous Performance Test, DEERS-16 Difficulties in Emotion Regulation Scale, DIVA 2.0 Diagnostic Interview for Adult ADHD, Second Edition, FAST Functioning Assessment Short Test, IQ intelligence quotient, M.I.N.I.-Plus Mini-International Neuropsychiatric Interview, PROBIA Treatment of impulsivity in adults with probiotics, ProMAS Probabilistic Medication Adherence Scale, PSS Perceived Stress Scale, SCID-II Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Disorders, SDQ Strengths and Difficulties Questionnaire, SES socioeconomic status, UPPS-P Urgency, Premeditation (lack of), Perseverance (lack of), Sensation Seeking, Positive Urgency, Impulsive Behavior Scale, WAIS Wechsler Adult Intelligence Scale, Y-BOCS Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

the follow-up (T3) assessment will take place (duration, approximately 20 min).

#### Criteria for discontinuing allocated interventions

Any undesirable experience (of either a physical or psychological nature) occurring to a participant during the study, whether or not considered related to undergoing treatment with SF or placebo, will be considered an adverse event (AE). Participants will be asked for AEs at each visit and then will be discussed with the study physician at the site. Thus, if an AE occurs in response to SF or placebo, this will immediately be recorded by the principal investigator (PI) or the PI's staff, and the participant may be discontinued from the study.

Serious adverse events (SAEs), serious adverse reactions (SARs) or unexpected serious adverse reactions are defined, respectively, as any adverse event, reaction, or unexpected adverse reaction that results in death; is life-threatening and/or requires hospitalization or prolongation of existing hospitalization; results in persistent or significant disability or incapacity; or consists of a congenital anomaly or birth defect. Any of them will be communicated immediately to the lead coordinator of the trial at Vall d'Hebron Research Institute (VHIR) and to the coordinating PI at the clinical site, who will be responsible for reporting the event to the ethics committee that approved the protocol. Suspected unexpected serious adverse reactions (SUSARs) that are fatal or life-threatening must also be reported not later than 7 days after the sponsor is first made aware of the reaction. Any additional relevant information must be reported within 8 days. SUSARs that are not fatal or life-threatening must be reported within 15 days of the sponsor first becoming aware of the reaction. All ongoing AEs will be followed up until no more signs and symptoms are verifiable or until stability has been reached. Depending on the event, additional tests or medical procedures, as well as referrals to a general physician or a medical specialist, will be indicated during this follow-up phase.

In the case that a participant's psychological state deteriorates to a clinically significant degree during the trial, the investigators will either discuss with the participant the possibility of withdrawing from the study or decide that the participant should withdraw. If a participant, for any reason, requires treatment with certain therapeutic agents (i.e., antibiotics), the agent taken and time of administration will be noted. If any other protocol exclusion violation has occurred, the participant's involvement will be discontinued. Participants may at any time request to be withdrawn from the study or revoke their consent to participate. If a patient is discontinued from the trial, a follow-up visit will be carried out to ensure the well-being of the participant.

#### Data management

Participants and clinical staff will be able to fill out all requested questionnaires online via the Castor database system (<http://castoredc.com/>). Then, data will be directly uploaded to a central database using a macro software. Both the Castor database system and macro software are fully secure and in accordance with current standards (i.e., Good Clinical Practice [GCP], 21 CFR Part 11, EU Data Protection Directive, ISO27001 and ISO9001 hosting). Both systems are also approved by the Clinical Research Centre Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands, because it will be responsible for tracking any changes made manually to raw data. Any other data will be uploaded (after site-specific quality control) by the research team to the central database using encrypted mass storage devices. All information collected in the study will be coded with a unique pseudo-code identifier (PSC) in such a way that participants cannot be identified from the corresponding data (directive 95/46/EC) and ensuring that the information collected for the study remains strictly confidential. Likewise, collected samples of biomaterial (i.e., blood and microbiota) will be labeled with the corresponding PSC. All patient-related data will be stored at the clinical sites in a database with password protection. A separate single database on the central server of VHIR will link the PSC to the participant's personal data (including name, address, telephone details, and date of birth). Databases will be accessible only to the immediate research team at each site.

#### Study monitoring

Proper conduct of data collection in the trial will be monitored via on-site visits of a monitoring staff member throughout the study; quality of data collected will further be monitored regularly by a statistical supervision team. After the first five participants per site are included, the quality of data (on item/trial level) per participant will be checked, aiming at detecting any error that may occur in the beginning of the project and to prevent these errors from recurring. After including participant numbers 5 to 10, the completeness and accuracy of the data on summary/scale level will be checked for all participants. Thereafter, data on a summary/scale level will be checked randomly for 1 in 5 participants. Outcomes of this data check will be written in an overview and reported to all research personnel. If adjustments to the database or procedures need to be made, these will be made as soon as possible. Moreover, the investigators will permit quality data checks, audits, and inspections by providing the sponsor direct access to source data and other documents (e.g., medical files) by request.

In each participating center, the PI will be responsible for the local ethics application, on-site training of

clinicians, identification and recruitment of participants including randomization, data collection according to the study protocol, completion of the case report forms including answering queries, maintaining and updating the investigator site file, participation in monitoring, and reporting SAEs to the study PI in Barcelona. Each site will have regular meetings with their clinical team in order to ensure progress of the trial. As the leading coordinator center and with the aim of monitoring the study progress, the VHIR team will arrange telephone meetings with the local sites throughout the project on a regular basis.

Due to the need for research groups to share their data to maximize the value of each research contribution, to pool them to address research questions that require larger numbers, or to carry out meta-analyses, participants and, if applicable, their legal guardians will be asked whether they consent that their data (or portions of their data) will be shared in anonymized fashion with other research projects.

#### Statistical analysis

Primary outcome measures will be analyzed by applying logistic regression analyses with type of treatment, diagnostic group (e.g., ADHD, BPD, or both), gender, and center as independent variables. A sample size of 180 participants will allow for detection of an odds ratio of 2.55 with 90% power, assuming a response rate of 20% for the CG at a significance level of 0.05. For simplification purposes, calculations will assume no effects of the covariates on the response rate. Secondary analyses will be performed on the secondary outcome measures assessed at the different time points. General linear models will be applied to examine effects of treatment group on continuous outcome variables while controlling for baseline assessment, gender, diagnostic group, and center. Categorical outcome measures will be investigated using generalized linear models. Treatment effects and their 95% confidence intervals will be reported. To investigate potential long-term effects of probiotics, data of the EG for 10 weeks will be analyzed. General linear models for repeated measurements will be applied to study changes from baseline to follow-up visit for this group, and missing data will be handled by the last observation carried forward method. Statistical significance will be defined at the 0.05 level.

Once the primary and secondary outcome measures results are obtained, all responsible investigators at all study sites will get access to the data to be able to reanalyze the data regarding specific additional research questions.

In case of an external request for replication, the respective statistical analysis will be provided by the trial statistician.

#### Ethics and dissemination

Before the first subject is enrolled in the trial, all ethical and legal requirements will be met. The study protocol, participant information, and the respective consent form will be approved according to the respective local and national regulations at each of the participating centers before the start of the trial, and participants will be made aware of the investigational nature and the core aspects of the study as well. This study will be conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki (2008) and the Medical Research Involving Human Subjects Act (WMO). It will follow the principles of the Guideline for Good Clinical Practice (ICH GCP guideline E6), EU Directive 2001/20/EC, and applicable regulatory requirements and guidelines in the participating countries/regions. The handling of personal data will be done in accordance with the new General Data Protection Regulation that started in May 2018 in the European Union.

Trial findings will be reported to public and private healthcare providers, specific stakeholders such as policy makers, the medical community, or academic and commercial parties interested in therapy development, as well as the general public via publications, conferences, press releases, public talks, and the internet- (e.g., YouTube, Facebook, Twitter). All trial results will be reported in accordance with the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) guidelines ([www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)).

#### Discussion

We have presented a design and protocol for an RCT of a nonpharmacological intervention—synbiotic treatment—for the reduction of impulsive and compulsive symptomatology in a sample of adult patients with ADHD and/or BPD. The PROBIA study is the first multinational RCT evaluating the effects of probiotics on cognitive function, impulsivity, and compulsivity in a large ADHD and/or BPD sample. Existing studies primarily addressing the effects of supplementation with probiotics in psychiatric disorders mostly come from animal studies or have been done in smaller samples. Moreover, to date, no RCT has evaluated the composition of gut microbiota in ADHD and/or BPD populations with a large sample size. Thus, whether the microbial community in these individuals is different from that in mentally healthy humans remains unknown.

Our study will also allow us to identify links between the microbiome and hallmark characteristics of ADHD and/or BPD patients (e.g., impulsivity, compulsivity, or aggressive behavior) and also to investigate whether dietary patterns and probiotics can induce alterations in the gut microbiota, which may mediate/moderate effects on these behaviors. Linking these data with blood biomarkers as well as genetic

and epigenetic parameters will provide integrated mechanistic knowledge on diet/lifestyle–gut–brain–behavior relationships relevant to impulsivity and compulsivity. In order to create a study sample population that is highly representative of impulsivity, broad inclusion criteria will be applied, with most psychiatric comorbidities being accepted, allowing us to provide a better illustration of possible effects that could be expected if the intervention were introduced in a clinical setting. Understanding the microbiota would be important both for better comprehension of the biological bases that underlie the studied disorders and for the future development of new evidenced-based medications for these conditions.

### Trial status

This trial is registered with ClinicalTrials.gov (NCT03495375) and was first posted on 12 April 2018. The first participant gave consent on 22 February 2019 and was randomized on 27 February 2019. Recruitment is expected to be completed 1 April 2021. The most recent version of the protocol (V2.0) was approved by the Ethical Committee of the University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain, on 12 April 2019 [PR (AG)311-2018].

### Supplementary information

**Supplementary information** accompanies this paper at <https://doi.org/10.1186/s13063-019-4040-x>.

**Additional file 1.** Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) 2013 checklist: recommended items to address in a clinical trial protocol and related documents.

### Abbreviations

24HDR: 24-h dietary recall; ADHD: Attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD-RS: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale; AE: Adverse event; ARI-S: Affective Reactivity Index–Self-Report; ASD: Autism spectrum disorder; BPD: Borderline personality disorder; CGI-I: Clinical Global Impression–Improvement Scale; CGI-S: Clinical Global Impression–Severity Scale; CPT-II: Continuous Performance Test; DERS-16: Difficulties in Emotion Regulation Scale; DIVA 2.0: Diagnostic Interview for Adult ADHD, Second Edition; EG: Experimental group (probiotic); GCP: Good clinical practice; IL: Interleukin; IQ: Intelligence quotient; LAB: Lactic acid bacteria; M.I.N.I.-Plus: Mini-International Neuropsychiatric Interview; PI: Principal investigator; ProMAS: Probabilistic Medication Adherence Scale; PSC: Pseudocode identifier; PUFA: Polyunsaturated fatty acid; RCT: Randomized controlled trial; SAE: Serious adverse event; SCID-II: Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Disorders; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire; SES: Socioeconomic status; SF: Synbiotic 2000 Forte; SUSAR: Suspected unexpected serious adverse reaction; UPPS-P: Urgency, Premeditation (lack of), Perseverance (lack of), Sensation Seeking, Positive Urgency, Impulsive Behavior Scale; VHIR: Vall d'Hebron Research Institute; WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale; Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

### Acknowledgements

Not applicable.

### Authors' contributions

GAH and SKRO drafted the manuscript. JR,IB,YG,CL,AR,AS, and JARQ critically reviewed the manuscript. All other authors read and approved the final version of the manuscript.

### Funding

The project is sponsored by the European Commission and funded by the European Union's Horizon 2020 research and innovation program under grant agreement no. 728018. The sponsors and funders played no part in study design; collection, management, analysis, and interpretation of the data; writing of the report; or the decision to submit the report for publication.

### Availability of data and materials

Not applicable.

### Ethics approval and consent to participate

Written consent will be obtained from every study participant. The Ethical Committee of the Department of Psychiatry, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy at the University Hospital Frankfurt-Goethe University in Frankfurt, Germany, approved the study protocol on 14 November 2018 with protocol number 269/18. The ethical committee approval for the study protocol requested by Istvan Bitter, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Semmelweis University, Budapest, Hungary, was issued by the Ministry of Human Capacities, dated 3 September 2019. The Ethical Committee of the University Hospital Vall d'Hebron in Barcelona, Spain, approved the study protocol on 11 January 2019 with protocol number 311/2018. An addendum was approved on 12 April 2019 with protocol number 311/2018.

### Consent for publication

Not applicable.

### Competing interests

IB has served as an advisor/consultant in the last 5 years for Angelini, Eli Lilly, Gedeon Richter, and Pierre Fabre and has lectured for Eli Lilly, Janssen, Lundbeck, Gedeon Richter, and Servier. JARQ was on the speaker's bureau and/or acted as consultant for Eli Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, Shire, Takeda, Bial, Shionogi, Lundbeck, Almirall, Braingaze, Sinrolab, Medice and Rubio in the last 5 years. He has also received travel awards (air-tickets + hotel accommodation) for taking part in psychiatric meetings organized by Janssen-Cilag, Rubio, Shire, Medice and Eli Lilly. The Department of Psychiatry, chaired by him, has received unrestricted educational and research support from Eli Lilly, Lundbeck, Janssen-Cilag, Actelion, Shire, Ferrer, Oryzon, Roche, Psious and Rubio in the last 5 years. YG has received speaker fees, has received reimbursement for travel costs, and/or has served as a consultant for Novartis, HB Pharma, Shire, Eli Lilly, Högrefe, Broadman, Clarke Partners, Medscape, Medibas, and Natur & Kultur. All other authors declare that they have no competing interests.

### Author details

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Catalonia, Spain. <sup>2</sup>Department of Human Genetics, Donders Institute for Brain, Cognition and Behavior, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands. <sup>3</sup>Department of Psychiatry, Donders Institute for Brain, Cognition and Behavior, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands. <sup>4</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, Semmelweis University, Budapest, Hungary. <sup>5</sup>Department of Clinical Neuroscience, Centre for Psychiatry Research, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden. <sup>6</sup>Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden. <sup>7</sup>Center for Molecular Medicine (CMM), Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden. <sup>8</sup>Department of Psychiatry, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University Hospital, Goethe University, Frankfurt, Germany. <sup>9</sup>Group of Psychiatry, Mental Health and Addictions, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Barcelona, Catalonia, Spain. <sup>10</sup>Biomedical Network Research Centre on Mental Health (CIBERSAM), Barcelona, Catalonia, Spain. <sup>11</sup>Department of Psychiatry and Legal Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain. <sup>12</sup>Karakter Child and Adolescent Psychiatry University Centre, Nijmegen, The Netherlands.

Received: 13 May 2019 Accepted: 30 December 2019

### References

1. Fineberg NA, Chamberlain SR, Goudriaan AE, Stein DJ, Vanderschuren LJ, Gillan CM, et al. New developments in human neurocognition: clinical,

- genetic, and brain imaging correlates of impulsivity and compulsivity. *CNS Spectr*. 2014;19(1):69–89.
2. Fineberg NA, Potenza MN, Chamberlain SR, Berlin HA, Menzies L, Bechara A, et al. Probing compulsive and impulsive behaviors, from animal models to endophenotypes: a narrative review. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(3):591–604.
  3. Potenza MN. To do or not to do? The complexities of addiction, motivation, self-control, and impulsivity. *Am J Psychiatry*. 2007;164(1):4–6.
  4. Chamberlain SR, Sahakian BJ. The neuropsychiatry of impulsivity. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20(3):255–61.
  5. Chamberlain SR, Fineberg NA, Blackwell AD, Robbins TW, Sahakian BJ. Motor inhibition and cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *Am J Psychiatry*. 2006;163(7):1282–4.
  6. Wykes T, Haro JM, Belli SR, Obradors-Tarragó C, Arango C, Ayuso-Mateos JL, et al. Mental health research priorities for Europe. *Lancet Psychiatry*. 2015; 2(11):1036–42.
  7. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942–8.
  8. Dalsgaard S, Leckman JF, Mortensen PB, Nielsen HS, Simonsen M. Effect of drugs on the risk of injuries in children with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(8):702–9.
  9. Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, Amminger GP, Balanzá-Martínez V, Freeman MP, et al. Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(3):271–4.
  10. Willatts P. Effects of nutrition on the development of higher-order cognition. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2018;89:175–84.
  11. Mohajeri MH, Wittwer J, Vargas K, Hogan E, Holmes A, Rogers PJ, et al. Chronic treatment with a tryptophan-rich protein hydrolysate improves emotional processing, mental energy levels and reaction time in middle-aged women. *Br J Nutr*. 2015;113(2):350–65.
  12. Mohajeri MH, Troesch B, Weber P. Inadequate supply of vitamins and DHA in the elderly: implications for brain aging and Alzheimer-type dementia. *Nutrition*. 2015;31(2):261–75.
  13. Malinin NL, West XZ, Byzova TV. Oxidation as “the stress of life”. *Aging (Albany NY)*. 2011;3(9):906–10.
  14. Hibbeln JR. Seafood consumption and homicide mortality: a cross-national ecological analysis. *World Rev Nutr Diet*. 2001;88:41–6.
  15. Janssen CI, Jansen D, Mutsaers MP, Dederen PJ, Geenen B, Mulder MT, et al. The effect of a high-fat diet on brain plasticity, inflammation and cognition in female ApoE4-knockin and ApoE-knockout mice. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155307.
  16. Stevenson RJ, Prescott J. Human diet and cognition. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*. 2014;5(4):463–75.
  17. Rijlaardam J, Cecil CA, Walton E, Mesirow MS, Relton CL, Gaunt TR, et al. Prenatal unhealthy diet, insulin-like growth factor 2 gene (IGF2) methylation, and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in youth with early-onset conduct problems. *J Child Psychol Psychiatry*. 2017;58(1):19–27.
  18. Wald DS, Kasturiratne A, Simmonds M. Effect of folic acid, with or without other B vitamins, on cognitive decline: meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2010;123(6):522–7.
  19. Dangour AD, Andreeva VA, Sydenham E, Uauy R. Omega 3 fatty acids and cognitive health in older people. *Br J Nutr*. 2012;107(Suppl 2):S152–8.
  20. Mazereeuw G, Lancot KL, Chau SA, Swardfager W, Herrmann N. Effects of  $\omega$ -3 fatty acids on cognitive performance: a meta-analysis. *Neurobiol Aging*. 2012;33(7):1482.e17–29.
  21. Clarke R, Bennett D, Parish S, Lewington S, Skeaff M, Eussen SJ, et al. Effects of homocysteine lowering with B vitamins on cognitive aging: meta-analysis of 11 trials with cognitive data on 22,000 individuals. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(2):657–66.
  22. Masee LA, Ried K, Pase M, Travica N, Yoganathan J, Scholey A, et al. The acute and sub-chronic effects of cocoa flavanols on mood, cognitive and cardiovascular health in young healthy adults: a randomized, controlled trial. *Front Pharmacol*. 2015;6:93.
  23. Ursell LK, Metcalf JL, Wegener-Partey L, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr Rev*. 2012;70(Suppl 1):S38–44.
  24. Rogers GB, Keating DJ, Young RL, Wong ML, Licinio J, Wesselingh S. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry*. 2016;21(6):738–48.
  25. Parashar A, Udayabanu M. Gut microbiota: implications in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;38:1–7.
  26. Borgo F, Riva A, Benetti A, Casiraghi MC, Bertelli S, Garbosa S, et al. Microbiota in anorexia nervosa: the triangle between bacterial species, metabolites and psychological tests. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179739.
  27. Felice VD, O'Mahony SM. The microbiome and disorders of the central nervous system. *Pharmacol Biochem Behav*. 2017;160:1–13.
  28. O'Mahony SM, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Early-life adversity and brain development: is the microbiome a missing piece of the puzzle? *Neuroscience*. 2017;342:37–54.
  29. Strati F, Cavalieri D, Albanese D, De Felice C, Donati C, Hayek J, et al. Altered gut microbiota in Rett syndrome. *Microbiome*. 2016;4:41.
  30. Desbonnet L, Clarke G, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota is essential for social development in the mouse. *Mol Psychiatry*. 2014;19(2):146–8.
  31. Tomova A, Husarova V, Lakatosova S, Bakos J, Vikova B, Babinska K, et al. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol Behav*. 2015;138:179–87.
  32. Wang L, Conlon MA, Christophersen CT, Sorich MJ, Angley MT. Gastrointestinal microbiota and metabolite biomarkers in children with autism spectrum disorders. *Biomark Med*. 2014;8(3):331–44.
  33. Finegold SM, Downes J, Summanen PH. Microbiology of regressive autism. *Anaerobe*. 2012;18(2):260–2.
  34. Finegold SM, Dowd SE, Gontchakhova V, Liu C, Henley KE, Wolcott RD, et al. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*. 2010;16(4):444–53.
  35. Parracho HM. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol*. 2005;54(10):987–91.
  36. Aarts E, Ederveen THA, Naaijen J, Zwiens MP, Boekhorst J, Timmerman HM, et al. Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation. *PLoS One*. 2017;12(9):e0183509.
  37. Petra AI, Panagiotidou S, Hatziagelaki E, Stewart JM, Conti P, Theoharides TC. Gut–microbiota–brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation. *Clin Ther*. 2015;37(5):984–95.
  38. Galley JD, Bailey MT. Impact of stressor exposure on the interplay between commensal microbiota and host inflammation. *Gut Microbes*. 2014;5(3):390–6.
  39. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behavior. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(10):701–12.
  40. Ming X, Chen N, Ray C, Brewer G, Kornitzer J, Steer RA. A gut feeling: a hypothesis of the role of the microbiome in attention-deficit/hyperactivity disorders. *Child Neurol Open*. 2018;5:2329048X18786799.
  41. Mowry EM, Glenn JD. The dynamics of the gut microbiome in multiple sclerosis in relation to disease. *Neurol Clin*. 2018;36(1):185–96.
  42. Strati F, Cavalieri D, Albanese D, De Felice C, Donati C, Hayek J, et al. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome*. 2017;5:24.
  43. Stirpe P, Hoffman M, Badiali D, Colosimo C. Constipation: an emerging risk factor for Parkinson's disease? *Eur J Neurol*. 2016;23(11):1606–13.
  44. Wang YP, Chen YT, Tsai CF, Li SY, Luo SY, Wang SJ, et al. Short-term use of serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding. *Am J Psychiatry*. 2014;171(1):54–61.
  45. Kang V, Wagner GC, Ming X. Gastrointestinal dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Autism Res*. 2014;7(4):501–6.
  46. McKeown C, Hisle-Gorman E, Eide M, Gorman GH, Nylund CM. Association of constipation and fecal incontinence with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2013;132(5):e1210–5.
  47. Motil KJ, Caeg E, Barrish JO, Geerts S, Lane JB, Percy AK, et al. Gastrointestinal and nutritional problems occur frequently throughout life in girls and women with Rett syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 55(3):292–8.
  48. Knowles SR, Nelson EA, Palombo EA. Investigating the role of perceived stress on bacterial flora activity and salivary cortisol secretion: a possible mechanism underlying susceptibility to illness. *Biol Psychol*. 2008;77(2):132–7.
  49. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(8):453–66.
  50. Dinan TG, Cryan JF. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol*. 2017;595(2):489–503.
  51. Diaz Hejtz R, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(7):3047–52.
  52. Felix KM, Tahsin S, Wu HJ. Host-microbiota interplay in mediating immune disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1417(1):57–70.

53. Yadav SK, Boppa S, Ito N, Mindur JE, Mathay MT, Patel A, et al. Gut dysbiosis breaks immunological tolerance toward the central nervous system during young adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(44):E9318–27.
54. Mandl T, Marsal J, Olsson P, Ohlsson B, Andreasson K. Severe intestinal dysbiosis is prevalent in primary Sjögren's syndrome and is associated with systemic disease activity. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:237.
55. Poletti S, de Wit H, Mazza E, Wijkhuijs AJM, Locatelli C, Aggio V, et al. Th17 cells correlate positively to the structural and functional integrity of the brain in bipolar depression and healthy controls. *Brain Behav Immun*. 2017;61:317–25.
56. Cenit MC, Nuevo IC, Codoñer-Franch P, Dinan TG, Sanz Y. Gut microbiota and attention deficit hyperactivity disorder: new perspectives for a challenging condition. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017;26(9):1081–92.
57. Anand D, Colpo GD, Zeni G, Zeni CP, Teixeira AL. Attention-deficit/hyperactivity disorder and inflammation: what does current knowledge tell us? A systematic review. *Front Psychiatry*. 2017;8:228.
58. Miyazaki C, Koyama M, Ota E, Sawa T, Mlunde LB, Amiya RM, et al. Allergic diseases in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2017;17:120.
59. Shans JV, Cicek R, de Vries TW, Hak E, Hoekstra PJ. Association of atopic diseases and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;74:139–48.
60. Nielsen PR, Benros ME, Dalsgaard S. Associations between autoimmune diseases and attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56:234–40.
61. Hegvik TA, Instanes JT, Haavik J, Klungsoyr K, Engeland A. Associations between attention-deficit/hyperactivity disorder and autoimmune diseases are modified by sex: a population-based cross-sectional study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2018;27:663–75.
62. Donfrancesco R, Nativio P, Di Benedetto A, Villa MP, Andriola E, Melegari MG, et al. Anti-Yo antibodies in children with ADHD: first results about serum cytokines. *J Atten Disord*. <https://doi.org/10.1177/1087054716643387>.
63. Allred EN, Dammann O, Fichorova RN, Hooper SR, Hunter SJ, Joseph RM, et al. Systemic inflammation during the first postnatal month and the risk of attention deficit hyperactivity disorder characteristics among 10-year-old children born extremely preterm. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2017;12:531–43.
64. Rand KM, Austin NC, Inder TE, Bora S, Woodward LJ. Neonatal infection and later neurodevelopmental risk in the very preterm infant. *J Pediatr*. 2016;170:97–104.
65. Toto M, Margari F, Simone M, Craig F, Petruzzelli MG, Tafuri S, et al. Antibasal ganglia antibodies and antistreptolysin O in noncomorbid ADHD. *J Atten Disord*. 2015;19:965–70.
66. Giana G, Romano E, Porfirio MC, D'Ambrosio R, Giovino S, Troianiello M, et al. Detection of auto-antibodies to DAT in the serum: interactions with DAT genotype and psychostimulant therapy for ADHD. *J Neuroimmunol*. 2015;278:212–22.
67. Mitchell RH, Goldstein BI. Inflammation in children and adolescents with neuropsychiatric disorders: a systematic review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(3):274–96.
68. Wei H, Alberts J, Li X. Brain IL-6 and autism. *Neuroscience*. 2013;252:320–5.
69. Williams NT. Probiotics. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(6):449–58.
70. Franco-Robles E, López MG. Implications of fructans in health: immunomodulatory and antioxidant mechanisms. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:289267.
71. Slykerman RF, Kang J, Van Zyl N, Barthow C, Wickens K, Stanley T, et al. Effect of early probiotic supplementation on childhood cognition, behaviour and mood: a randomized, placebo-controlled trial. *Acta Paediatr*. 2018;107(12):2172–8.
72. Kane L, Kinzel J. The effects of probiotics on mood and emotion. *JAAPA*. 2018;31(5):1–3.
73. Reber SO, Siebler PH, Donner NC, Morton JT, Smith DG, Kopelman JM, et al. Immunization with a heat-killed preparation of the environmental bacterium *Mycobacterium vaccae* promotes stress resilience in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(22):E3130–9.
74. Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, Bosch JA, Colzato LS. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun*. 2015;48:258–64.
75. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1394–401.
76. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdí A, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr*. 2011;105(5):755–64.
77. Gareau MG, Wine E, Rodrigues DM. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut*. 2011;60:307–17.
78. Pärtty A, Kalliomäki M, Wacklin P, Salminen S, Isolauri E. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial. *Pediatr Res*. 2015;77(6):823–8.
79. Yousefi B, Esлами M, Ghasemian A, Kokhaei P, Salek Farrokhi A, Drabi N. Probiotics importance and their immunomodulatory properties. *J Cell Physiol*. 2018;234(6):8008–18.
80. Mardani F, Mahmoudi M, Esmaeli SA, Khorasani S, Tabasi N, Rastin M. In vivo study: Th1-Th17 reduction in pristane-induced systemic lupus erythematosus mice after treatment with tolerogenic *Lactobacillus* probiotics. *J Cell Physiol*. 2018;234(1):642–9.
81. Tan M, Zhu JC, Du J, Zhang LM, Yin HH. Effects of probiotics on serum levels of Th1/Th2 cytokine and clinical outcomes in severe traumatic braininjured patients: a prospective randomized pilot study. *Crit Care*. 2011;15(6):R290.
82. Tanabe S. The effect of probiotics and gut microbiota on Th17 cells. *Int Rev Immunol*. 2013;32(5-6):511–25.
83. Chan AW, Tetzlaff JM, Gotzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ*. 2013; 346:e7586.

### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

#### Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)





# DISCUSSIÓ

---





# DISCUSSIÓ

L'objectiu global del present treball de tesi doctoral ha estat el d'ampliar el coneixement sobre el TDAH en població adulta. En aquest sentit, els resultats dels estudis que conformen aquesta tesi doctoral aporten informació rellevant que permet, en primer lloc, avançar en el diagnòstic de l'adult amb TDAH i en segon lloc, estudiar nous biomarcadors, com és el cas de la microbiota intestinal en el TDAH.

## 1. Instrument d'avaluació diagnòstica del TDAH en l'adult

El primer estudi presentat determina que l'adaptació a l'espanyol de l'ADHD-RS en població adulta presenta unes adequades característiques psicomètriques, que justifiquen el seu ús com instrument que facilita l'avaluació i el diagnòstic del TDAH en l'adult. A la vegada, la nova proposta de puntuació en funció de la presentació clínica del TDAH ens permet detectar els pacients que presenten un TDAH amb una presentació predominantment de manca d'atenció, pacients que podrien no ser detectats amb altres instruments diagnòstics o amb punts de tall diferents.

Tenint en compte que el diagnòstic del TDAH és eminentment clínic, el fet de disposar d'aquest tipus de treballs aporta una major precisió i fiabilitat a la nostra pràctica clínica. És més, donat que fins a la data no existeixen biomarcadors, proves de neuroimatge o exploracions neuropsicològiques amb una sensibilitat i especificitat adequada com per reemplaçar el criteri clínic, és necessari disposar d'instruments diagnòstics efectius i validats en població amb TDAH.

En el nostre estudi realitzem la validació de la versió autoinformada de l'ADHD-RS en població adulta espanyola. Tot i tractar-se d'un

instrument que s'utilitza freqüentment en la pràctica clínica per tal de determinar la presència i la gravetat de cadascun dels símptomes del TDAH, aquest és el primer cop en que s'estudien les propietats psicomètriques i es realitza la seva validació en població adulta d'origen espanyol.

Els estudis sobre l'evolució del TDAH posen de manifest la persistència del trastorn a l'edat adulta (Barbara Franke et al., 2018; Polanczyk et al., 2014) i, per tant, cal remarcar l'importància de disposar d'instruments amb adequades propietats psicomètriques que justifiquin el seu ús en l'avaluació i el diagnòstic del TDAH en l'adult. L'ADHD-RS entre ells com a instrument per a valorar la presència i gravetat dels símptomes TDAH, tal i com es recomana en un estudi de seguiment que valora la persistència del trastorn a l'edat adulta (Biederman et al., 2011) que inclou entrevistes diagnòstiques i escales que mesuren el comportament i conductes relacionades.

El nostre estudi determina que l'adaptació a l'espanyol de l'ADHD-RS en població adulta, és una eina adequada i útil en l'avaluació clínica del TDAH. El fet de validar un instrument adaptat a l'espanyol és rellevant donat que el seu ús es pot ampliar a altres països de llengua hispana. A més, els nostres resultats són equiparables als obtinguts en estudis originals amb nens i adolescents, i amb població infantil d'origen espanyol (DuPaul et al., 1998; Sánchez et al., 2010, 2012). Es replica que el punt de tall de 24 és el que millor discrimina el diagnòstic de TDAH en l'adult, amb una sensibilitat del 81.9% i una especificitat del 74.7%.

És important tenir en compte que estudis prospectius longitudinals han permès examinar l'evolució del trastorn al llarg de la vida i determinar que, com a trastorn del neurodesenvolupament, els trets característics i definitoris del TDAH tendeixen a declinar amb l'edat (Biederman et al., 2011; Faraone et al., 2006; Young & Gudjonsson, 2008). No obstant això, en relació a l'heterogeneïtat clínica present

en el TDAH, les trajectòries evolutives del trastorn són molt variables i el conjunt de símptomes de la dimensió d'inatenció són els que presenten una major persistència temporal, aproximadament del 80%, mentre que els símptomes que defineixen la impulsivitat presenten una continuïtat intermitja, al voltant del 60%. En canvi, els trets característics del domini de la hiperactivitat tendeixen a declinar, mantenint-se aproximadament en el 50% del pacients adults amb TDAH (Biederman et al., 2011; Faraone et al., 2006). En aquest sentit, el nostre estudi planteja una nova proposta de puntuació, la qual suggereix diferents punts de tall segons les diferents presentacions clíniques del trastorn. En el cas del TDAH de presentació predominantment amb dèficit d'atenció, es proposa un punt de tall de 21 amb una sensibilitat del 70.2% i una especificitat del 76.1%. En la presentació combinada en adults, el punt de tall de 24 és el que millor discrimina el diagnòstic de TDAH, amb una sensibilitat del 81.9% i una especificitat del 87.3%. Aquesta diferenciació en els punts de tall de l'escala segons el subtipus clínic que presenta el pacient ens permet detectar amb una major precisió els pacients que presenten un TDAH predominantment amb dèficit d'atenció. Donat que aquests pacients presenten una menor puntuació en la subescala de hiperactivitat/impulsivitat, podrien no ser detectats si exclusivament es considera el punt de tall original de 24.

Com a limitacions de l'estudi, cal destacar que els subjectes inclosos en aquest treball provenen del conjunt d'individus que acudeix al Programa d'atenció a l'adult amb TDAH per sospita de patir el trastorn i, per tant, la probabilitat de presentar una puntuació elevada en l'ADHD-RS és major que en la població general. Així, cal interpretar aquests resultats amb certa cautela i, per tant, seria convenient ampliar l'estudi de validació de l'instrument en població general d'origen espanyol. A més, tenint en compte la comorbiditat present en els pacients adults amb TDAH, seria pertinent analitzar les propietats del instrument en població clínica amb altres trastorns psiquiàtrics, com els trastorns afectius, el trastorn per

ús de substàncies o els trastorns de la personalitat que sovint co-existeixen amb el TDAH (J. J.S. Kooij et al., 2019; Posner et al., 2020).

En resum, el fet de disposar en el nostre medi d'instruments diagnòstics validats que ens permeten avaluar la presència i gravetat dels símptomes ens aporta una major precisió en el procés diagnòstic i de seguiment del pacient adult amb TDAH. Tot i així, és oportú remarcar que per a realitzar el diagnòstic de TDAH, cal integrar totes les dades clíniques disponibles, les quals ens ajudaran a realitzar un diagnòstic adequat, mitjançant la realització d'una història clínica completa, avaluar la presència de símptomes d'inatenció i hiperactivitat/impulsivitat, edat d'inici i generalització dels símptomes, grau de disfunció i avaluar la comorbiditat a nivell psiquiàtric (J. J.S. Kooij et al., 2019; Josep Antoni Ramos-Quiroga et al., 2012).

## 2. Microbiota intestinal i TDAH

La segona part d'aquest treball de tesi doctoral s'ha centrat en l'estudi de la relació existent entre la microbiota intestinal i el TDAH en població adulta. En aquest context, tres dels estudis que conformen la present tesi doctoral han pretès aportar nou coneixement sobre aquesta relació.

L'estudi sobre la caracterització de la microbiota intestinal en adults amb TDAH no mostra diferències a nivell de diversitat alfa ( $\alpha$ ) (riquesa i uniformitat de la comunitat microbiana) i de diversitat beta ( $\beta$ ) (dissimilitud de la comunitat entre mostres) microbiana intestinal entre els casos de TDAH i els controls, mitjançant els diferents índexs de diversitat emprats. En aquest sentit, si es compara aquest resultat amb estudis previs basats en disseny cas-control, els resultats són discordants (Checa-ros et al., 2021; Cynthia Sukmajaya et al., 2021). Aquesta heterogeneïtat en els resultats podria explicar-se per diferents factors, com l'ús d'altres índex de diversitat per analitzar l'abundància microbiana, el tamany reduït de les mostres, que es

centren principalment en població infantil, i que poden incloure pacients amb TDAH medicats.

Tot i no trobar diferències a nivell de diversitat  $\alpha$  i  $\beta$ , trobem diferències en l'abundància relativa de diversos taxons microbians en els pacients en comparació amb els individus control. Concretament, els adults amb TDAH presenten a nivell de família, diferències en Gracilibacteraceae, Selenomonadaceae i Veillonellaceae, i a nivell de gènere, diferències en l'abundància relativa de *Dialister*, *Megamonas*, *Anaerotaenia* i *Gracilibacter*; en comparació amb els individus control. Aquests resultats estan en consonància amb estudis recents que donen suport a alteracions del microbioma intestinal en els trastorns del neurodesenvolupament, i en concret, en el TDAH (Borre et al., 2014; Iannone et al., 2019; Iglesias-vázquez et al., 2020; Jurek et al., 2020).

Els estudis previs que demostren associació entre la microbiota intestinal i el TDAH s'han realitzat en població infantil (Boonchooduang et al., 2020; Borre et al., 2014; Iglesias-vázquez et al., 2020; Hai-yin yin Jiang et al., 2018; Jurek et al., 2020; Lacorte et al., 2019). Per aquest motiu, donada la manca d'estudis realitzats en població adulta, el nostre treball mereix especial interès, ja que realitza la major caracterització de la composició del microbioma intestinal en adults amb TDAH no medicats.

En un treball previ basat en població infantil i adulta amb una mitjana d'edat de 19,5 anys, s'identifica que l'abundància relativa de diversos taxons bacterians diferia entre el grup de pacients amb TDAH i els subjectes control, sent l'espècie *Bifidobacterium* la més abundant en el grup amb TDAH. Aquest increment es va relacionar amb un augment significatiu de la funcionalitat del gen bacterià que codifica per a l'enzim ciclohexadienil deshidratasa, involucrat en la síntesi de la fenilalanina, un precursor de la dopamina. Al seu torn, es va trobar una associació amb una menor anticipació de la recompensa neuronal, símptoma característic de pacients amb TDAH. Aquests

resultats suggerien una relació causal entre la disregulació de la microbiota i la síntesi de neurotransmissors, que poden exacerbar els símptomes propis del trastorn (Aarts et al., 2017).

D'altra banda, en població infantil i adolescent, Jiang et al. refereixen una menor proporció dels gèneres *Dialister*, *Lachnoclostridium*, *Sutterella* i *Faecalibacterium* en nens amb TDAH no medicats en comparació amb individus control, i a la vegada, una associació negativa entre l'abundància de *Faecalibacterium* i les puntuacions en les escales que valoren els símptomes TDAH (Hai-yin yin Jiang et al., 2018). Paral·lelament, Prehn-Kristensen va observar un augment de *Neisseria* i una disminució de *Prevotella* i *Parabacteroides* en els casos de TDAH (Prehn-Kristensen et al., 2018). En la mateixa línia, Wang et al. van comparar la composició de la microbiota fecal entre nens amb TDAH sense medicació i controls sans i van trobar el gènere *Fusobacterium* com a marcador del TDAH, així com un enriquiment de *Lactobacillus* en el grup control (L.-J. J. Wang et al., 2020). Finalment, un estudi recent realitzat per Szopinska-Tokov et al. va revelar una associació entre l'abundància relativa del gènere *Ruminococcaceae\_UCG\_004* i els símptomes d'inatenció del TDAH (Szopinska-Tokov et al., 2020).

Tanmateix, la manca de replicació de resultats i les discrepàncies presents en aquests estudis previs, es podrien explicar per l'heterogeneïtat de les mostres, en termes d'edat, grandària de la mostra (de 14 a 51 pacients amb TDAH), gènere, característiques clíniques i tipus de controls utilitzats (Aarts et al., 2017; Cynthia Sukmajaya et al., 2021; Hai-yin yin Jiang et al., 2018; Prehn-Kristensen et al., 2018; Szopinska-Tokov et al., 2020; Wan et al., 2020; L.-J. J. Wang et al., 2020). En el nostre estudi vam aparellar els casos i controls en funció del sexe i la mostra clínica es va restringir a subjectes adults amb TDAH no medicats, la qual cosa constitueix una fortalesa del nostre treball i pot permetre'ns identificar desequilibris en la composició del microbioma intestinal que podrien ser ignorats en altres dissenys

experimentals. Malgrat això, la potència estadística per a estimar la magnitud de les diferències identificades en l'abundància relativa del microbioma continua sent limitada. Per aquest motiu, cal interpretar els nostres resultats amb precaució i realitzar anàlisis en mostres independents per a obtenir estimacions més precises.

En quant a la relació entre alteracions de la microbiota intestinal i altres trastorns psiquiàtrics i del neurodesenvolupament, diversos estudis han determinat alteracions en la composició microbiana fecal de pacients amb TEA, esquizofrènia, trastorn bipolar i depressió, comparat amb controls sans (Bioque et al., 2021; Iglesias-vázquez et al., 2020).

En el cas del TEA, una metanàlisi recent, conclou que existeix un augment del nombre de *Bacteroidetes*, *Firmicutes* i *Actinobacteria* en els pacients amb TEA (Iglesias-vázquez et al., 2020). En relació als trastorns afectius, s'ha observat recomptes inferiors de *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*, els quals es creu que tenen un efecte beneficiós en la resposta a l'estrès, en pacients amb depressió en comparació amb individus control (Aizawa et al., 2016). Per altra banda, *Bacteroidetes* i *Proteobacteris* són més abundants en pacients amb depressió major en comparació amb pacients amb remissió de la clínica depressiva o subjectes sans (Haiyin Jiang et al., 2015).

Per tant, els grups taxonòmics que difereixen en abundància relativa entre els casos de TDAH i els controls en el nostre estudi, incloent Selenomonadaceae, Veillonellaceae o Megamonas, han estat associats prèviament amb altres condicions psiquiàtriques que sovint coexisteixen amb el TDAH, com és el cas del TEA o la depressió (Benítez-Burraco et al., 2017; Haiyin Jiang et al., 2015; Zheng et al., 2016; Zou et al., 2020). Una de les fortaleses del nostre estudi és que la mostra de pacients amb TDAH no presenta comorbiditat, per tant s'interpreta que els grups taxonòmics que difereixen en abundància relativa entre la mostra de pacients TDAH i individus control, no s'explicaria per la comorbiditat, malgrat que no es pugui



descartar que els grups taxonòmics identificats també presentin una implicació en altres trastorns psiquiàtrics comòrbids. Així, no podem descartar un possible efecte pleiotròpic d'aquests grups taxonòmics i que la seva abundància relativa pugui explicar, en part, la variabilitat fenotípica del TDAH.

Cal també recordar que el TDAH presenta una etiologia complexa i multifactorial, en la que no es coneixen amb exactitud els mecanismes biològics a través dels quals els factors genètics i ambientals interactuen i poden explicar la variació fenotípica present en el trastorn (Thapar et al., 2012). Per tant, el fet d'identificar nous biomarcadors, com seria el cas de la microbiota intestinal, i el paper que exerceix l'eix microbiota-intestí-cervell en el TDAH, ens permetran entendre millor el trastorn (Cenit et al., 2017; Ming et al., 2018). És més, existeixen proves convincents que alteracions a nivell de la microbiota intestinal poden afectar l'expressió gènica mitjançant canvis epigenètics (Awany et al., 2019; Hughes et al., 2020).

Alhora, abans de comprovar si hi havia diferències en la composició de la microbiota entre els pacients amb TDAH i el grup control, vam plantejar si aquestes diferències estaven associades als símptomes clínics del TDAH. En aquest sentit, vam testar si els gèneres identificats estaven correlacionats amb les puntuacions de les subescales de l'ADHD-RS, l'instrument que s'ha avaluat al primer treball d'aquesta tesi doctoral per testar la seva validesa interna i de criteri de la versió autoinformada i traduïda a l'espanyol en població adulta amb TDAH. Contrastant amb treballs previs, no vam trobar cap evidència de correlació entre el gèneres seleccionats i la simptomatologia del TDAH. En canvi, estudis previs han descrit correlació positiva entre l'abundància de *Dialister* i el nivell d'hiperactivitat en nens (Christian et al., 2015), correlació negativa entre el gènere *Faecalibacterium* i la presència de símptomes d'hiperactivitat/impulsivitat (Hai yin Jiang et al., 2018) i una associació entre el *Ruminococcaceae* i la gravetat dels símptomes d'inatenció (Szopinska-Tokov et al., 2020).

D'aquesta forma, existeix una important variabilitat en els resultats obtinguts en els estudis sobre l'associació entre la microbiota intestinal i el TDAH, que es podria explicar per diferents factors que comentem a continuació:

- **Edat dels subjectes d'estudi:** El nostre treball és centra exclusivament en població adulta, amb una mitjana d'edat de 33+11 anys en el cas dels pacients amb TDAH i un rang d'edat de 18-59 anys, i una mitjana d'edat de 30+8 anys en el cas de la mostra control amb un rang d'edat de 19-43 anys. Atès que el TDAH persisteix en l'edat adulta en una part significativa del casos (Biederman et al., 2011; Faraone et al., 2004) i que la composició del microbioma intestinal humà canvia al llarg del diferents estadis de la vida de l'individu (Greenhalgh et al., 2016; McBurney et al., 2019), no podem descartar la participació de diferents grups taxonòmics en el TDAH en població infantil i/o adulta. Per aquest motiu resta per investigar si l'exposició a factors de risc ambientals en les primeres etapes de la vida pot alterar a la microbiota intestinal i repercutir en el neurodesenvolupament, i en conseqüència participar en el desenvolupament del TDAH més endavant. Així, són necessaris estudis longitudinals que proporcionin informació addicional sobre el paper del microbioma en les trajectòries dels símptomes del TDAH des de la infància fins a l'edat adulta, així com en els diferents perfils de comorbiditat presents en el trastorn.
- **Tamany de la mostra d'estudi:** Convé destacar que el present estudi inclou la major mostra de pacients adults amb TDAH estudiada fins ara, el que implica una major precisió i fiabilitat de les diferències identificades en l'abundància relativa del microbioma entre els pacients TDAH i individus control.
- **Component genètic de l'hoste:** El nostre estudi no ha tingut en compte la interacció entre la variació genètica de l'hoste

amb el microbioma. Basant-nos en proves consistentes que suggereixen que diferents factors genètics influeixen en la composició de la microbiota intestinal i a la vegada, pot repercutir en l'expressió fenotípica de l'hoste (Awany et al., 2019; Hughes et al., 2020), caldria realitzar un disseny alternatiu per controlar l'efecte de la genètica de l'hoste i la microbiota intestinal. Per exemple, es podria utilitzar la puntuació de risc poligènic (*Poligenic Risc Score*) associada al TDAH com a covariable en el nostre estudi. És més, seria interessant poder considerar com a grup control, familiars dels subjectes amb TDAH que no presenten el trastorn, donat que comparteixen part del component genètic.

- Tractament farmacològic: Estudis previs reporten que l'ús de medicació, tant a nivell d'antibiòtics, com probiòtics i d'altres fàrmacs, modulen la composició de la microbiota intestinal (Hasan & Yang, 2019; Lax et al., 2014). En relació a l'efecte del metilfenidat en la microbiota, Szopinska-Tokov et al. reporta un major nivell del gènere *Dialister* en les mostres medicades per al TDAH (Szopinska-Tokov et al., 2020), mentre que Jiang et al. refereix un menor nivell d'aquest gènere en el seu estudi, basat en una mostra de pacients amb TDAH no medicats (Hai-yin yin Jiang et al., 2018). Paral·lelament, el gènere *Dialister* és conegut pel seu potencial en la modulació del neurotransmissor àcid gamma-aminobutíric (GABA), que pot exercir un paper en la patogènesis del TDAH (X. Jiang et al., 2019), per tant, es podria interpretar aquest gènere com a possible biomarcador dels pacients amb TDAH medicats. En aquest sentit, els participants del nostre estudi no han rebut cap tipus de tractament farmacològic, ni antibiòtics o probiòtics en els tres mesos anteriors a la recollida de les mostres, la qual cosa no explicaria les diferències detectades entre els casos de TDAH i els controls. Per tant, a fi d'esbrinar el mecanisme pel qual el tractament farmacològic del TDAH

- interfereix en la composició de la microbiota intestinal, caldria dissenyar un estudi que compari pacients amb TDAH naïves i medicats.
- Índex de massa corporal (IMC): L'IMC pot afectar la composició de la microbiota intestinal, especialment en els casos de sobrepès i obesitat. En els nens obesos s'ha trobat un augment de la proporció de *Firmicutes/Bacteroides* (Bervoets et al., 2013). Concretament en el nostre estudi, s'ha considerat com a covariables l'IMC, l'edat i el sexe, per tant els resultats obtinguts no es veurien afectats per aquestes variables. És més, quan ens centrem en els gèneres que difereixen en abundància relativa entre el TDAH i els controls (*Anaerotaenia*, *Dialister*, *Gracilibacter* i *Megamonas*); el model d'anàlisi de regressió que inclou els quatre gèneres seleccionats i les covariables edat, sexe i IMC explica el 15% de la variància del TDAH, millorant significativament en comparació al model que només inclou les covariables (valor  $P=8,2e-07$ ), sense tenir en compte els gèneres, el qual només explica el 5,9% de la variància.
  - Dieta: La dieta és un factor clau per a definir la forma, l'estructura i la diversitat de la microbiota intestinal (Lax et al., 2014). S'ha comprovat que les dietes vegetarianes s'associen a una microbiota intestinal sana i diversa, caracteritzada pel predomini d'espècies que poden metabolitzar carbohidrats insolubles, com *Ruminococcus*, *Roseburia* i *Eubacterium* (Walker et al., 2011). D'altra banda, una dieta no vegetariana (dieta occidental) s'ha associat a una disminució del número de *Firmicutes* i a un augment de *Bacteroides* (David et al., 2014). Tanmateix, dietes amb poca quantitat de fibra i riques en carbohidrats refinats i greixos provoquen una reducció de la diversitat de la comunitat microbiana, amb alteracions en l'estructura i l'activitat dels microorganismes

(Zeppa et al., 2019). Altrament, la dieta pot provocar canvis importants fins i tot en períodes curts (David et al., 2014). Tanmateix, la modernització i els seus consegüents canvis en la dieta humana, inclosos els patrons dietètics, els hàbits i el processament dels aliments, han influït enormement en el microbioma intestinal (Salonen & De Vos, 2014) (Moles & Otaegui, 2020). Una de les principals limitacions del nostre estudi en concret és el fet de no haver tingut en compte els hàbits dietètics dels participants. En l'estudi d'Aarts et al., tampoc es va tenir en compte la dieta dels pacients, però en aquest cas, la mostra control eren els germans sense TDAH, amb una mitjana d'edat de 19.5 anys, els quals presentaven hàbits dietètics similars (Aarts et al., 2017). Tot i així, tenint en compte que la nostra mostra de pacients amb TDAH són caucàsics i procedeix d'una mateixa zona territorial, majoritàriament de la província de Barcelona, podríem pressuposar certa homogeneïtat en la dieta.

- **Exercici físic:** La relació entre el microbioma intestinal i l'hoste és bidireccional, de manera que l'ésser humà també regula la composició i el nombre dels microorganismes que colonitzen el tracte digestiu mitjançant factors relacionats amb l'estil de vida (Flandroy et al., 2018). Es considera que l'exercici físic, a l'igual que la dieta, és un dels principals factors ambientals que poden influir en la composició de la microbiota intestinal en animals i humans (Benítez-Burraco et al., 2017). De fet Campbell et al. van demostrar que l'exercici tenia un efecte únic en el microbioma, independentment de la dieta (Campbell et al., 2016). A més, l'exercici regular redueix la resposta de les proteïnes de xoc tèrmic a l'estrès tèrmic, evitant la ruptura de les proteïnes d'unió entre les cèl·lules epitelials de l'intestí. Per tant, l'exercici representa un estressor positiu per a l'intestí que estimula adaptacions beneficioses i millora la resistència a llarg termini de la barrera

intestinal (Mailing et al., 2019). De fet, un cop demostrat que l'activitat física realitzada regularment pot augmentar la diversitat de la microbiota, millorant el perfil metabòlic i les respostes immunològiques dels subjectes, seria una variable a tenir en compte en propers estudis.

De forma paral·lela, donat que les opcions de tractament disponibles per al TDAH són parcialment efectives i que els probiòtics poden modular la conducta de l'individu a través de modificar la composició de la microbiota intestinal (Conlon & Bird, 2014; Ly et al., 2017; Skott et al., 2020); en l'últim treball d'aquesta tesi doctoral ens vam plantejar dissenyar el protocol d'un estudi amb un suplement probiòtic.

L'estudi PROBIA es situa dins del marc del projecte europeu «EU Framework Programme for Research and Innovation, Horizon 2020, Project number: 728018», en pacients adults amb nivells alts d'impulsivitat, compulsió i/o agressivitat, que compleixen criteris diagnòstics de TDAH.

La impulsivitat és un símptoma que es troba sobrerepresentat en pacients amb diagnòstic de TDAH (Polanczyk et al., 2014). És important destacar que la impulsivitat i la compulsivitat poden tenir greus conseqüències, no sols per a les persones afectades i les seves famílies, sinó també per a la societat, donada la major predisposició d'aquests individus a comportaments agressius o addictius, augmentant el risc de mortalitat (Dalsgaard et al., 2015).

En població infantil, estudis previs suggerien que la intervenció primerenca amb probiòtics pot prevenir l'aparició del trastorn (Pärty et al., 2015), i d'altra banda, que el tractament amb simbiòtics (combinació de probiòtics i prebiòtics) en infants i adults amb TDAH no presenta diferències significatives pel que fa a la millora de símptomes conductuals, només una petita tendència a la baixa pel grup tractat amb simbiòtics en comparació amb placebo (Skott et al.,

2020). Tot i així, cal ressaltar que els resultats són heterogenis, degut principalment a diferències metodològiques que inclouen factors de confusió, l'ús de diferents tècniques d'anàlisi del microbioma i l'administració combinada de probiòtics i prebiòtics (simbiòtics).

L'objectiu principal del nostre protocol va ser investigar l'efecte d'una fórmula simbiòtica (Synbiotic 2000 Forte 400) en la reducció dels comportaments impulsius, compulsius i agressius en una mostra d'adults amb diagnòstic de TDAH. D'aquesta manera, es podrà testar si la suplementació amb probiòtics pot modificar l'estructura de la microbiota intestinal i reduir els comportaments impulsius, compulsius i agressius en aquesta població específica. Paral·lelament, s'avaluarà la composició de la microbiota intestinal en aquesta població, i d'aquesta manera es podrà valorar l'efecte del probiòtic en els símptomes del TDAH.

Pel que fa al disseny de l'assaig i l'entorn de l'estudi, s'engloba en el projecte d'investigació sobre el «Tractament de la impulsivitat en adults amb probiòtics (PROBIA)», amb un disseny multicèntric, prospectiu, aleatori, doble cec, controlat amb placebo, de 10 setmanes de durada i controlat amb placebo.

Basant-nos en les limitacions esmentades en el nostre estudi de caracterització de la microbiota intestinal, hem tingut en compte alguns factors de confusió, com la dieta, l'estil de vida o el genoma de l'hoste, en el disseny del protocol clínic. El fet d'incloure en el disseny de l'estudi diferents biomarcadors sanguinis, així com variables genètiques proporcionarà un millor coneixement sobre les relacions existents entre la dieta, l'estil de vida, el cervell i el comportament, que són rellevants per a la impulsivitat i la compulsivitat. Per a crear una població d'estudi que sigui altament representativa de la impulsivitat, s'aplicaran amplis criteris d'inclusió, acceptant-se la majoria de les comorbilitats psiquiàtriques, la qual cosa ens permetrà il·lustrar millor els possibles efectes que podrien esperar-se si la intervenció s'introduís en un entorn clínic.

En resum, a dia d'avui, encara cap assaig clínic aleatoritzat ha avaluat la composició de la microbiota intestinal en poblacions amb TDAH i altres trastorns comòrbids amb una grandària de la mostra similar. El fet de dur a terme noves investigacions que permetin entendre el paper de l'eix microbiota-intestí-cervell en el TDAH, així com de possibles intervencions terapèutiques, ens ajudarà a millorar el coneixement sobre el trastorn i a la vegada, repercutirà en un millor pronòstic dels pacients amb TDAH.





# PERSPECTIVES DE FUTUR

---



## PERSPECTIVES DE FUTUR

El conjunt de les nostres troballes destaca per una banda la importància de disposar d'instruments diagnòstics adequats que ens permetran realitzar un adequat diagnòstic del TDAH en el pacient adult i per altra banda, aportar informació al coneixement de la relació entre la microbiota intestinal i el TDAH, en el nostre cas, basant-nos amb una extensa mostra de pacients adults.

No obstant, donat que el microbioma intestinal evoluciona al llarg de la vida de l'individu (O'Toole, 2012), és important dissenyar estudis longitudinals que proporcionin informació addicional sobre la funció del microbioma en la trajectòria de símptomes del TDAH des de la infància fins l'edat adulta, així com del perfil de trastorns comòrbids possibles. A més, en futures investigacions, cal fer esment específic a la importància de tenir en compte altres variables, com serien els factors ambientals, com la dieta, l'exercici físic i l'estrès; i dels factors genètics de l'hoste, els quals modulen la composició de la microbiota intestinal (Fan & Pedersen, 2020).

Per altra banda, resulta indispensable l'obtenció de mostres més àmplies i, si és possible, a través de consorcis formats per diferents equips d'investigació. Tot i que cal remarcar que, aquest tipus de col·laboracions pot comportar un risc d'incrementar l'heterogeneïtat de la mostra, tant a nivell genètic com fenotípic, motiu pel qual convé seleccionar grups ètnicament homogenis i estandarditzar els protocols metodològics i els instruments d'avaluació.

En resum, si s'estableixen noves línies de recerca del TDAH que puguin ampliar informació fiable i consistent a la relació existent entre la microbiota intestinal i el TDAH, juntament amb futures col·laboracions internacionals i interdisciplinars, es podrà realitzar

importants avenços en el coneixement del trastorn, amb l'objectiu de millorar la qualitat de vida dels nostres pacients, així com de les seves famílies.

# CONCLUSIONS

---



## CONCLUSIONS

1. La versió en espanyol de l'ADHD-RS presenta unes propietats psicomètriques adequades quant a validesa interna i de criteri, per la qual cosa constitueix un instrument vàlid per al diagnòstic del TDAH en adults.
2. La versió en espanyol de l'ADHD-RS presenta diferents punts de tall segons les diferents presentacions clíniques del TDAH.
3. L'eix microbiota-intestí-cervell constitueix un nou biomarcador en l'etiopatogènia del TDAH i ens permet obrir portes a noves intervencions terapèutiques, com seria el cas dels suplementes probiòtics.
4. Els adults amb TDAH presenten diferències en l'abundància relativa de diversos taxons microbians en comparació amb individus control. Aquests resultats estan amb consonància amb estudis realitzats amb població infantil, on també s'ha observat una correlació entre el TDAH i la composició bacteriana i/o abundància relativa de diferents taxons bacterians en comparació a individus control.
5. No s'ha detectat una correlació entre els gèneres que difereixen en abundància relativa entre els adults amb TDAH i els individus controls (*Anaerotaenia*, *Dialister*, *Gracilibacter* i *Megamonas*) i les puntuacions de les subescales de l'ADHD-RS.
6. Els probiòtics poden revertir la composició de la microbiota intestinal, i modular d'aquesta manera la conducta a través de l'eix intestí-cervell.



7. El disseny d'un estudi prospectiu, multicèntric, doble cec, randomitzat i controlat amb placebo amb un suplement probiòtic (Synbiotic 2000 Forte 400) pot reduir els comportaments impulsius, compulsius i agressius en pacients adults amb TDAH .

# BIBLIOGRAFIA

---



## BIBLIOGRAFIA

- Aagaard, K., Ma, J., Antony, K. M., Ganu, R., Petrosino, J., & Versalovic, J. (2014). The placenta harbors a unique microbiome. *Science Translational Medicine*, 6(254). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009864>.
- Aagaard, K., Riehle, K., Ma, J., Segata, N., Mistretta, T. A., Coarfa, C., Raza, S., Rosenbaum, S., van den Veyver, I., Milosavljevic, A., Gevers, D., Huttenhower, C., Petrosino, J., & Versalovic, J. (2012). A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PLoS ONE*, 7(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036466>.
- Aarts, E., Ederveen, T. H. A. A., Naaijen, J., Zwiers, M. P., Boekhorst, J., Timmerman, H. M., Smeekens, S. P., Netea, M. G., Buitelaar, J. K., Franke, B., Van Hijum, S. A., Arias-Vasquez, A. (2017). Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation. *PLOS ONE*, 12(9), e0183509. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183509>.
- Abubucker, S., Segata, N., Goll, J., Schubert, A. M., Izard, J., Cantarel, B. L., Rodriguez-Mueller, B., Zucker, J., Thiagarajan, M., Henrissat, B., White, O., Kelley, S. T., Methé, B., Schloss, P. D., Gevers, D., Mitreva, M., & Huttenhower, C. (2012). Metabolic reconstruction for metagenomic data and its application to the human microbiome. *PLoS Computational Biology*, 8(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002358>.

- Adler, L. A., Faraone, S. V., Spencer, T. J., Michelson, D., Reimherr, F. W., Glatt, S. J., Marchant, B. K., & Biederman, J. (2008). The reliability and validity of self- and investigator ratings of ADHD in adults. *Journal of Attention Disorders, 11*(6), 711-719. <https://doi.org/10.1177/1087054707308503>.
- Adler, L. A., Spencer, T. J., Williams, D. W., Moore, R. J., & Michelson, D. (2008). Long-term, open-label safety and efficacy of atomoxetine in adults with ADHD: final report of a 4-year study. *Journal of Attention Disorders, 12*(3), 248-253. <https://doi.org/10.1177/1087054708316250>.
- Agnew-Blais, J. C., Polanczyk, G. V., Danese, A., Wertz, J., Moffitt, T. E., & Arseneault, L. (2016). Evaluation of the persistence, remission, and emergence of Attention-deficit/hyperactivity disorder in young adulthood. *JAMA Psychiatry, 73*(7). <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0465>.
- Aizawa, E., Tsuji, H., Asahara, T., Takahashi, T., Teraishi, T., Yoshida, S., Ota, M., Koga, N., Hattori, K., & Kunugi, H. (2016). Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders, 202*, 254-257. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.038>.
- Amador-Campos, J. A., Gómez-Benito, J. & Ramos-Quiroga, J. A. (2014). The Conners' Adult ADHD Rating Scales–Short Self-Report and Observer Forms: Psychometric Properties of the Catalan Version. *Journal of Attention Disorders, 18*(8), 671-679. <https://doi.org/10.1177/1087054712446831>.
- American Psychiatric Association. (2013). DSM-5 Diagnostic Classification. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.

- Andersen, C. H., Thomsen, P. H., Nohr, E. A., & Lemcke, S. (2018). Maternal body mass index before pregnancy as a risk factor for ADHD and autism in children. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 27(2), 139-148. <https://doi.org/10.1007/s00787-017-1027-6>.
- Antshel, K. M., & Russo, N. (2019). Autism Spectrum Disorders and ADHD: Overlapping Phenomenology, Diagnostic Issues, and Treatment Considerations. *Current Psychiatry Reports* (Vol. 21, Issue 5). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1020-5>.
- Antshel, K. M., Zhang-James, Y., Wagner, K. E., Ledesma, A., & Faraone, S. V. (2016). An update on the comorbidity of ADHD and ASD: A focus on clinical management. *Expert Review of Neurotherapeutics* (Vol. 16, Issue 3, pp. 279-293). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1586/14737175.2016.1146591>.
- Arcos-Burgos, M., Jain, M., Acosta, M. T., Shively, S., Stanescu, H., Wallis, D., Domené, S., Vélez, J. I., Karkera, J. D., Balog, J., Berg, K., Kleta, R., Gahl, W. A., Roessler, E., Long, R., Lie, J., Pineda, D., Londão, A. C., Palacio, J. D., Muenke, M. (2010). A common variant of the latrophilin 3 gene, LPHN3, confers susceptibility to ADHD and predicts effectiveness of stimulant medication. *Molecular Psychiatry* (Vol. 15, Issue 11, pp. 1053-1066). <https://doi.org/10.1038/mp.2010.6>.
- Asherson, P., Buitelaar, J., Faraone, S. V., & Rohde, L. A. (2016). Adult attention-deficit hyperactivity disorder: Key conceptual issues. *The Lancet Psychiatry* (Vol. 3, Issue 6). [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30032-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30032-3).
- Asherson, P., Chen, W., Craddock, B., & Taylor, E. (2007). Adult attention-deficit hyperactivity disorder: Recognition and treatment in general adult psychiatry. *British Journal of Psychiatry* (Vol. 190, Issue JAN., pp. 4-5). <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.026484>.

- Awany, D., Allali, I., Dalvie, S., Hemmings, S., Mwaikono, K. S., Thomford, N. E., Gomez, A., Mulder, N., & Chimusa, E. R. (2019). Host and microbiome genome-wide association studies: Current state and challenges. *Frontiers in Genetics* (Vol. 10, Issue JAN). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00637>.
- Aziz, Q., Doré, J., Emmanuel, A., Guarner, F., & Quigley, E. M. (2013). Gut microbiota and gastrointestinal health: Current concepts and future directions. *Neurogastroenterology and Motility*, 25(1), 4-15. <https://doi.org/10.1111/nmo.12046>.
- Barkley, Russell A, & Murphy, K. R. (1998). *Attention-deficit hyperactivity disorder: A clinical workbook. (2nd ed.)*. New York: The Guilford Press.
- Bauer, A. Z., Kriebel, D., Herbert, M. R., Bornehag, C. G., & Swan, S. H. (2018). Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: A review. *Hormones and Behavior* (Vol. 101, pp. 125-147). <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.01.003>.
- Benítez-Burraco, A., Grabrucker, A. M., Dinan, T. G., Kelly, J. R., Minuto, C., Cryan, J. F., & Clarke, G. (2017). Cross Talk: The Microbiota and Neurodevelopmental Disorders. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 490. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00490>.
- Bernardi, S., Faraone, S. V, Cortese, S., Kerridge, B. T., Pallanti, S., Wang, S., & Blanco, C. (n.d.). *The lifetime impact of attention-deficit hyperactivity disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*. <https://doi.org/10.1017/S003329171100153X>
- Bertelsen, E. N., Larsen, J. T., Petersen, L., Christensen, J., & Dalsgaard, S. (2016). Childhood epilepsy, febrile seizures, and subsequent risk of ADHD. *Pediatrics*, 138(2). <https://doi.org/10.1542/peds.2015-4654>.

- Bervoets, L., Hoorenbeeck, K. Van, Kortleven, I., Noten, C. Van, Hens, N., Vael, C., Goossens, H., Desager, K. N., & Vankerckhoven, V. (2013). Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: a cross-sectional study. *Gut Pathogens* (Vol. 5). <https://doi.org/10.1186/1757-4749-5-10>.
- Bezawada, N., Phang, T. H., Hold, G. L., & Hansen, R. (2020). Autism Spectrum Disorder and the Gut Microbiota in Children: A Systematic Review. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 76(1), 16-29. <https://doi.org/10.1159/000505363>.
- Biederman, J., & Faraone, S. V. (2015). Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 366(9481), 237-248. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66915-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66915-2).
- Biederman, J., Petty, C. R., Clarke, A., Lomedico, A., Faraone, S. V., & Author, C. (2011). Predictors of Persistent ADHD: An 11-year Follow-up Study. *J Psychiatr Res*, 45(2), 150-155. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.06.009>.
- Biederman, J., Wilens, T., Mick, E., Milberger, S., Spencer, T. J., & Faraone, S. V. (1995). Psychoactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Effects of ADHD and psychiatric comorbidity. *American Journal of Psychiatry*, 152(11), 1652-1658. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.11.1652>.
- Bioque, M., González-Rodríguez, A., Garcia-Rizo, C., Cobo, J., Monreal, J. A., Usall, J., Soria, V., & Labad, J. (2021). Targeting the microbiome-gut-brain axis for improving cognition in schizophrenia and major mood disorders: A narrative review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 105 (June2020), <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110130>.



- Bonvicini, C., Faraone, S. V., & Scassellati, C. (2016). Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. *Molecular Psychiatry* (Vol. 21, Issue 7, pp. 872-884). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.74>.
- Boonchooduang, N., Louthrenoo, O., Chattipakorn, N., & Chattipakorn, S. C. (2020). Possible links between gut-microbiota and attention-deficit/hyperactivity disorders in children and adolescents. *European Journal of Nutrition*, 59(0123456789), 3391-3403. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02383-1>.
- Borge, T. C., Aase, H., Brantsæter, A. L., & Biele, G. (2017). The importance of maternal diet quality during pregnancy on cognitive and behavioural outcomes in children: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* (Vol. 7, Issue 9). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016777>.
- Borland, B. L., & Heckman, H. K. (1976). Hyperactive Boys and Their Brothers: A 25-Year Follow-Up Study. *Archives of General Psychiatry*, 33(6), 669-675. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1976.01770060013002>.
- Borre, Y. E., O'Keeffe, G. W., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2014). Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends in Molecular Medicine*, 20(9), 509-518. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.05.002>.
- Bull-Larsen, & Mohajeri. (2019). The Potential Influence of the Bacterial Microbiome on the Development and Progression of ADHD. *Nutrients*, 11(11), 2805. <https://doi.org/10.3390/nu11112805>.
- Byrne, C. S., Chambers, E. S., Morrison, D. J., & Frost, G. (2015). The role of short chain fatty acids in appetite regulation and energy

- homeostasis. *International Journal of Obesity*, 39(9), 1331-1338. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.84>.
- Campbell, S. C., Wisniewski, P. J., Noji, M., McGuinness, L. R., Häggblom, M. M., Lightfoot, S. A., Joseph, L. B., & Kerkhof, L. J. (2016). The effect of diet and exercise on intestinal integrity and microbial diversity in mice. *PLoS ONE*, 11(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150502>.
- Candela, M., Perna, F., Carnevali, P., Vitali, B., Ciati, R., Gionchetti, P., Rizzello, F., Campieri, M., & Brigidi, P. (2008). Interaction of probiotic *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains with human intestinal epithelial cells: Adhesion properties, competition against enteropathogens and modulation of IL-8 production. *International Journal of Food Microbiology*, 125(3), 286-292. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2008.04.012>.
- Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M. A., & Severi, C. (2015). The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology*, 28(2), 203-209.
- Carpentier, P. J., Knapen, L. J. M., Van Gogh, M. T., Buitelaar, J. K., & De Jong, C. A. J. (2012). Addiction in developmental perspective: Influence of conduct disorder severity, subtype, and attention-deficit hyperactivity disorder on problem severity and comorbidity in adults with opioid dependence. *Journal of Addictive Diseases*, 31(1), 45-59. <https://doi.org/10.1080/10550887.2011.642756>.
- Castells, X., Ramos-Quiroga, J. A., Bosch, R., Nogueira, M., & Casas, M. (2011). Amphetamines for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6, CD007813. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007813.pub2>.

- Caye, A., Swanson, J. M., Coghill, D., & Rohde, L. A. (2019). Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optimal treatment. *Molecular Psychiatry* (Vol. 24, Issue 3, pp. 390–408). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0116-3>.
- Cenit, M. C., Nuevo, I. C., Codoñer-Franch, P., Dinan, T. G., & Sanz, Y. (2017). Gut microbiota and attention deficit hyperactivity disorder: new perspectives for a challenging condition. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 26(9), 1–12. <https://doi.org/10.1007/s00787-017-0969-z>.
- Cerdá, B., Pérez, M., Pérez-Santiago, J. D., Tornero-Aguilera, J. F., González-Soltero, R., & Larrosa, M. (2016). Gut microbiota modification: Another piece in the puzzle of the benefits of physical exercise in health?. *Frontiers in Physiology* (Vol. 7, Issue FEB). <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00051>.
- Chang, J. P. C., Su, K. P., Mondelli, V., & Pariante, C. M. (2018). Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Youths with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials and Biological Studies. *Neuropsychopharmacology* (Vol. 43, Issue 3, pp. 534–545). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.160>.
- Checa-Ros, A., Jer, A., Molina-Carballo, A., Campoy, C., & Muñoz-Hoyos, A. (2021). Current evidence on the role of the gut microbiome in ADHD: Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Nutrients*, 1–32. <https://doi.org/10.3390/nu13010249>.
- Chen, M. H., Pan, T. L., Hsu, J. W., Huang, K. L., Su, T. P., Li, C. T., Lin, W. C., Tsai, S. J., Chang, W. H., Chen, T. J., & Bai, Y. M. (2018). Risk of type 2 diabetes in adolescents and young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A nationwide longitudinal study.

- Journal of Clinical Psychiatry*, 79(3). <https://doi.org/10.4088/JCP.17m11607>.
- Chen, Q., Hartman, C. A., Haavik, J., Harro, J., Klungsøyr, K., Hegvik, T. A., Wanders, R., Ottosen, C., Dalsgaard, S., Faraone, S. V., & Larsson, H. (2018). Common psychiatric and metabolic comorbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: A population-based cross-sectional study. *PLoS ONE*, 13(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204516>.
- Chen, X., Liu, H., & Zhao, Q. (2020). Editorial: Bioinformatics in Microbiota. *Frontiers in Microbiology*, 11(February), 10-12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00100>.
- Cheng, S., Han, B., Ding, M., Wen, Y., Ma, M., Zhang, L., Qi, X., Cheng, B., Li, P., Kafle, O. P., Liang, X., Liu, L., Du, Y., Zhao, Y., & Zhang, F. (2020). Identifying psychiatric disorder-associated gut microbiota using microbiota-related gene set enrichment analysis. *Briefings in Bioinformatics*, 21(3), 1016-1022. <https://doi.org/10.1093/bib/bbz034>.
- Chidambaram, S. B., Tuladhar, S., Bhat, A., Mahalakshmi, A. M., Ray, B., Essa, M. M., Bishir, M., Bolla, S. R., Nanjaiah, N. D., Guillemin, G. J., & Qoronfleh, M. W. (2020). Autism and Gut-Brain Axis: Role of Probiotics. *Advances in Neurobiology* (Vol. 24, pp. 587-600). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-30402-7\\_21](https://doi.org/10.1007/978-3-030-30402-7_21).
- Childress, A. C., & Sallee, F. R. (2014). Attention-deficit/hyperactivity disorder with inadequate response to stimulants: approaches to management. *CNS Drugs*, 28(2), 121-129. <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0130-6>.
- Christian, L. M., Galley, J. D., Hade, E. M., Schoppe-Sullivan, S., Kamp Dush, C., & Bailey, M. T. (2015). Gut microbiome composition is associated with temperament during early childhood. *Brain*,

- Behavior, and Immunity*, 45, 118-127. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.10.018>.
- Christiansen, H., Hirsch, O., Philipsen, A., Oades, R. D., Matthies, S., Hebebrand, J., Ueckermann, J., Abdel-Hamid, M., Kraemer, M., Wiltfang, J., Graf, E., Colla, M., Sobanski, E., Alm, B., Rösler, M., Jacob, C., Jans, T., Huss, M., Schimmelmann, B. G., & Kis, B. (2013). German Validation of the Conners Adult ADHD Rating Scale-Self-Report: Confirmation of Factor Structure in a Large Sample of Participants With ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 17(8), 690-698. <https://doi.org/10.1177/1087054711435680>.
- Clark, A., & Mach, N. (2016). Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: A systematic review for athletes. In *Journal of the International Society of Sports Nutrition* (Vol. 13, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12970-016-0155-6>.
- Clarke, G., Stilling, R. M., Kennedy, P. J., Stanton, C., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2014). Minireview: Gut microbiota: The neglected endocrine organ. *Molecular Endocrinology*, 28(8), 1221-1238. <https://doi.org/10.1210/me.2014-1108>.
- Collins, S. M., Surette, M., & Bercik, P. (2012). The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nature Reviews Microbiology*, 10(11), 735-742. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2876>.
- Conlon, M. A., & Bird, A. R. (2014). The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients*, 7(1), 17-44. <https://doi.org/10.3390/nu7010017>.
- Conners, CK., Erhardt, D., & Sparrow, M. (1999). *Conners Adult ADHD Rating Scales (CAARS)*. (I. Multihealth Systems, Ed.). New York.
- Cooper, W. O., Habel, L. A., Sox, C. M., Chan, K. A., Arbogast, P. G., Cheetham, T. C., Murray, K. T., Quinn, V. P., Stein, C. M., Callahan, S. T., Fireman, B. H., Fish, F. A., Kirshner, H. S., O'Duffy, A.,

- Connell, F. A., & Ray, W. A. (2011). ADHD Drugs and Serious Cardiovascular Events in Children and Young Adults. *New England Journal of Medicine*, 365(20), 1896-1904. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1110212>.
- Coretti, L., Paparo, L., Riccio, M. P., Amato, F., Cuomo, M., Natale, A., Borrelli, L., Corrado, G., Comegna, M., Buommino, E., Castaldo, G., Bravaccio, C., Chiariotti, L., Canani, R. B., & Lembo, F. (2018). Gut microbiota features in young children with autism spectrum disorders. *Frontiers in Microbiology*, 9(December), 1-12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03146>.
- Cortese, S., Adamo, N., Del Giovane, C., Mohr-Jensen, C., Hayes, A. J., Carucci, S., Atkinson, L. Z., Tessari, L., Banaschewski, T., Coghill, D., Hollis, C., Simonoff, E., Zuddas, A., Barbui, C., Purgato, M., Steinhausen, H. C., Shokraneh, F., Xia, J., & Cipriani, A. (2018). Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 5(9). [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30269-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30269-4).
- Cortese, S., & Coghill, D. (2018). Twenty years of research on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Looking back, looking forward. *Evidence-Based Mental Health*, 21(4), 173-176. <https://doi.org/10.1136/ebmental-2018-300050>.
- Cortese, S., Kelly, C., Chabernaud, C., Proal, E., Di Martino, A., Milham, M. P., & Castellanos, F. X. (2012). Toward systems neuroscience of ADHD: A meta-analysis of 55 fMRI studies. *American Journal of Psychiatry* (Vol. 169, Issue 10, pp. 1038-1055). American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11101521>.
- Crunelle, C. L., Van Den Brink, W., Moggi, F., Konstenius, M., Franck, J., Levin, F. R., Van De Glind, G., Demetrovics, Z., Coetzee, C.,

- Luderer, M., Schellekens, A., & Matthys, F. (2018). International Consensus Statement on Screening, Diagnosis and Treatment of Substance Use Disorder Patients with Comorbid Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *European Addiction Research* (Vol. 24, Issue 1, pp. 43-51). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000487767>.
- Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews. Neuroscience*, 13(10), 701-712. <https://doi.org/10.1038/nrn3346>.
- Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2015). More than a Gut Feeling: The Microbiota Regulates Neurodevelopment and Behavior. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 40(1), 241-242. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.224>.
- Cryan, J.F., O’riordan, K. J., Cowan, C. S. M., Sandhu, K.V., Bastiaanssen, T. F. S., Boehme, M., Codagnone, M. G., Cussotto, S., Fulling, C., Golubeva, A. V., Guzzetta, K. E., Jaggar, M., Long-Smith, C. M., Lyte, J. M., Martin, J. A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., ... Dinan, T. G. (2019). The microbiota-gut-brain axis. *Physiological Reviews*, 99(4), 1877-2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>.
- Cubillo, A., Halari, R., Smith, A., Taylor, E., & Rubia, K. (2012). A review of fronto-striatal and fronto-cortical brain abnormalities in children and adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and new evidence for dysfunction in adults with ADHD during motivation and attention. *Cortex* (Vol. 48, Issue 2, pp. 194-215). <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.04.007>.
- Cynthia Sukmajaya, A., Inge Lusida, M., & Setiawati, Y. (2021). Systematic review of gut microbiota and attention-deficit

- hyperactivity disorder (ADHD). *Ann Gen Psychiatry*. 2021 Feb 16;20(1):12. doi: 10.1186/s12991-021-00330-w.
- Daigre, C., Roncero, C., Rodríguez-Cintas, L., Ortega, L., Lligoña, A., Fuentes, S., Pérez-Pazos, J., Martínez-Luna, N., & Casas, M. (2015). Adult ADHD Screening in Alcohol-Dependent Patients Using the Wender-Utah Rating Scale and the Adult ADHD Self-Report Scale. *Journal of Attention Disorders*, 19(4), 328-334. <https://doi.org/10.1177/1087054714529819>.
- Daley, D., Van Der Oord, S., Ferrin, M., Danckaerts, M., Doepfner, M., Cortese, S., & Sonuga-Barke, E. J. S. (2014). Behavioral interventions in attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials across multiple outcome domains. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* (Vol. 53, Issue 8, pp. 835-847.e5). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.05.013>.
- Dalsgaard, S., Leckman, J. F., Mortensen, P. B., Nielsen, H. S., & Simonsen, M. (2015). Effect of drugs on the risk of injuries in children with attention deficit hyperactivity disorder: A prospective cohort study. *The Lancet Psychiatry*, 2(8), 702-709. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00271-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00271-0).
- Dam, S. A., Mostert, J. C., Szopinska-Tokov, J. W., Bloemendaal, M., Amato, M., & Arias-Vasquez, A. (2019). The Role of the Gut-Brain Axis in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Gastroenterology Clinics of North America*, 48(3), 407-431. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2019.05.001>.
- David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., Ling, A. V., Devlin, A. S., Varma, Y., Fischbach, M. A., Biddinger, S. B., Dutton, R. J., & Turnbaugh, P. J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505(7484), 559-563. <https://doi.org/10.1038/nature12820>.



- De Crescenzo, F., Cortese, S., Adamo, N., & Janiri, L. (2017). Pharmacological and non-pharmacological treatment of adults with ADHD: A meta-review. *Evidence-Based Mental Health* (Vol. 20, Issue 1, pp. 4-11). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/eb-2016-102415>.
- De Magistris, L., Familiari, V., Pascotto, A., Sapone, A., Frolli, A., Iardino, P., Carteni, M., De Rosa, M., Francavilla, R., Riegler, G., Militerni, R., & Bravaccio, C. (2010). Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 51(4), 418-424. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181dcc4a5>.
- De Vrese, M., & Schrezenmeir, J. (2008). Probiotics, prebiotics and synbiotics. *Adv Biochem Engin/Biotechnol*, 111: 1-66. <https://doi.org/10.1201/b15561-2>.
- Del-Ponte, B., Quinte, G. C., Cruz, S., Grellert, M., & Santos, I. S. (2019). Dietary patterns and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* (Vol. 252, pp. 160-173). <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.061>.
- Demontis, D., Walters, R. K., Martin, J., Mattheisen, M., Als, T. D., Agerbo, E., Baldursson, G., Belliveau, R., Bybjerg-Grauholm, J., Bækvad-Hansen, M., Cerrato, F., Chambert, K., Churchhouse, C., Dumont, A., Eriksson, N., Gandal, M., Goldstein, J. I., Grasby, K. L., Grove, J., ... Neale, B. M. (2019). Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nature Genetics*, 51(1), 63-75. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0269-7>.
- Dethlefsen, L., McFall-Ngai, M., & Relman, D. A. (2007). An ecological and evolutionary perspective on humang-microbe mutualism

- and disease. *Nature*, 449(7164), 811–818. <https://doi.org/10.1038/nature06245>.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). (2000). In *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)*. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890423349>.
- Dickstein, S. G., Bannon, K., Xavier Castellanos, F., & Milham, M. P. (2006). The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: An ALE meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 47(10), 1051–1062. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01671.x>.
- Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017a). The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, 46(1), 77–89. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.09.007>.
- Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017b). Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *The Journal of Physiology*, 595(2), 489–503. <https://doi.org/10.1113/JP273106>.
- Dodd, D., Spitzer, M. H., Van Treuren, W., Merrill, B. D., Hryckowian, A. J., Higginbottom, S. K., Le, A., Cowan, T. M., Nolan, G. P., Fischbach, M. A., & Sonnenburg, J. L. (2017). A gut bacterial pathway metabolizes aromatic amino acids into nine circulating metabolites. *Nature*, 551(7682), 648–652. <https://doi.org/10.1038/nature24661>.
- Donev, R., & Thome, J. (2010). Inflammation: Good or bad for ADHD? *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 2(4), 257–266. <https://doi.org/10.1007/s12402-010-0038-7>.
- Dovis, S., Van der Oord, S., Wiers, R. W., & Prins, P. J. M. (2015). ADHD Subtype Differences in Reinforcement Sensitivity and Visuospatial Working Memory. *Journal of Clinical Child and*

- Adolescent Psychology*, 44(5), 859-874. <https://doi.org/10.1080/15374416.2014.895940>.
- DuPaul, G. J., Power, T. J., Anastopoulos, A. D., & Reid, R. (1998). ADHD Rating Scale–IV: Checklists, norms, and clinical interpretation. *ADHD Rating Scale–IV: Checklists, norms, and clinical interpretation*.
- Durston, S., Van Belle, J., & De Zeeuw, P. (2011). Differentiating frontostriatal and fronto-cerebellar circuits in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* (Vol. 69, Issue 12, pp. 1178-1184). *Biol Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.07.037>.
- Emanuele, E., Orsi, P., Boso, M., Broglia, D., Brondino, N., Barale, F., di Nemi, S. U., & Politi, P. (2010). Low-grade endotoxemia in patients with severe autism. *Neuroscience Letters*, 471(3), 162-165. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.01.033>.
- Epstein, J., Johnson, D. E., & Conners, C. K. (2001). *Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV™ (CAADID™)*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1037/t04960-000>.
- Epstein, J. N., & Kollins, S. H. (2006). Psychometric properties of an adult ADHD diagnostic interview. In *Journal of Attention Disorders* (Vol. 9, Issue 3, pp. 504-514). <https://doi.org/10.1177/1087054705283575>.
- Estrada, R. V., Bosch, R., Nogueira, M., Gómez-Barros, N., Valero, S., Palomar, G., Corrales, M., Richarte, V., Mena, B., Casas, M., Ramos-Quiroga, J. A., Vidal, R. V., Bosch, R., Nogueira, M., Gómez-Barros, N., Valero, S., Palomar, G., Corrales, M., Richarte, V., ... Ramos-Quiroga, J. A. (2013). Psychoeducation for adults with attention deficit hyperactivity disorder vs. cognitive behavioral group therapy: a randomized controlled pilot study. *The Journal*

- of Nervous and Mental Disease*, 201(10), 894-900. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3182a5c2c5>.
- Faltinsen, E., Zwi, M., Castells, X., Gluud, C., Simonsen, E., & Storebø, O. J. (2019). Updated 2018 NICE guideline on pharmacological treatments for people with ADHD: A critical look. *BMJ Evidence-Based Medicine*. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2018-111110>.
- Fan, Y., & Pedersen, O. (2020). Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Reviews Microbiology*. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9>.
- Faraone, S. V., & Antshel, K. M. (2014). ADHD: Non-pharmacologic interventions. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* (Vol. 23, Issue 4, pp. xiii-xiv). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2014.06.004>.
- Faraone, S. V., Asherson, P., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J. K., Ramos-Quiroga, J. A., Rohde, L. A., Sonuga-Barke, E. J. S., Tannock, R., & Franke, B. (2015). Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 1. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.20>.
- Faraone, S. V., Biederman, J., & Mick, E. (2006). The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of follow-up studies. In *Psychological Medicine* (Vol. 36, Issue 2, pp. 159-165). Psychol Med. <https://doi.org/10.1017/S003329170500471X>.
- Faraone, S. V., & Buitelaar, J. (2010). Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 19(4), 353-364. <https://doi.org/10.1007/s00787-009-0054-3>.

- Faraone, S. V., & Larsson, H. (2019). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry* (Vol. 24, Issue 4). <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0070-0>.
- Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A., & Sklar, P. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. In *Biological Psychiatry* (Vol. 57, Issue 11, pp. 1313-1323). *Biol Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.024>.
- Faraone, S. V., Spencer, T. J., Montano, B., & Biederman, J. (2004). Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: A survey of current practice in psychiatry and primary care. *Archives of Internal Medicine* (Vol. 164, Issue 11, pp. 1221-1226). <https://doi.org/10.1001/archinte.164.11.1221>.
- Faraone, S. V., Larsson, H., & Org, S. (2019). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, 24, 562-575. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0070-0>.
- Fattorusso, A., Di Genova, L., Dell'isola, G. B., Mencaroni, E., & Esposito, S. (2019). Autism spectrum disorders and the gut microbiota. *Nutrients*, 11(3). <https://doi.org/10.3390/nu11030521>
- Fattorusso, A., Genova, L. Di, Dell'isola, G. B., Mencaroni, E., & Esposito, S. (2019). *Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota*. <https://doi.org/10.3390/nu11030521>.
- Fayyad, J., Sampson, N. A., Hwang, I., Adamowski, T., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Andrade, L. H. S. G., Borges, G., de Girolamo, G., Florescu, S., Gureje, O., Haro, J. M., Hu, C., Karam, E. G., Lee, S., Navarro-Mateu, F., O'Neill, S., Pennell, B. E., Piazza, M., Wojtyniak, B. (2017). The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 9(1), 47-65. <https://doi.org/10.1007/s12402-016-0208-3>.

- Felix, K. M., Tahsin, S., & Wu, H. J. J. (2016). Host-Microbiota interplay in mediating immune disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1417(1), 57-70. <https://doi.org/10.1111/nyas.13508>.
- Fiks, A. G., Mayne, S., Debartolo, E., Power, T. J., & Guevara, J. P. (2013). Parental preferences and goals regarding ADHD treatment. *Pediatrics*, 132(4), 692-702. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0152>.
- Finegold, S. M., Dowd, S. E., Gontcharova, V., Liu, C., Henley, K. E., Wolcott, R. D., Youn, E., Summanen, P. H., Granpeesheh, D., Dixon, D., Liu, M., Molitoris, D. R., & Green, J. A. 3rd. (2010). Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*, 16(4), 444-453. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2010.06.008>.
- Finegold, S. M., Molitoris, D., Song, Y., Liu, C., Vaisanen, M. L., Bolte, E., McTeague, M., Sandler, R., Wexler, H., Marlowe, E. M., Collins, M. D., Lawson, P. A., Summanen, P., Baysallar, M., Tomzynski, T. J., Read, E., Johnson, E., Rolfe, R., Nasir, P., ... Kaul, A. (2002). Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clinical Infectious Diseases*, 35(Suppl 1), S6-S16. <https://doi.org/10.1086/341914>.
- Flandroy, L., Poutahidis, T., Berg, G., Clarke, G., Dao, M. C., Decaestecker, E., Furman, E., Haahtela, T., Massart, S., Plovier, H., Sanz, Y., & Rook, G. (2018). The impact of human activities and lifestyles on the interlinked microbiota and health of humans and of ecosystems. *Science of the Total Environment*, 627, 1018-1038. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.01.288>.
- Flint, H. J., Scott, K. P., Louis, P., & Duncan, S. H. (2012). The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 9(10), 577-589. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.156>.

- Fond, G., Boukouaci, W., Chevalier, G., Regnault, A., Eberl, G., Hamdani, N., Dickerson, F., Macgregor, A., Boyer, L., Dargel, A., Oliveira, J., Tamouza, R., & Leboyer, M. (2015). The “psychomicrobiotic”: Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review. *Pathologie Biologie*, *63*(1), 35–42. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2014.10.003>.
- Foster, J. A., Rinaman, L., & Cryan, J. F. (2017). Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. In *Neurobiology of Stress* (Vol. 7, pp. 124–136). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2017.03.001>.
- Franke, B., Faraone, S. V., Asherson, P., Buitelaar, J., Bau, C., Ramos-Quiroga, J. A., & Mick, E. (2011). The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review behalf of the International Multicentre persistent ADHD CollaboraTion (IMpACT). *Molecular Psychiatry*, *17*, 960–987. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.138>.
- Franke, B., Michelini, G., Asherson, P., Banaschewski, T., Bilbow, A., Buitelaar, J. K., Cormand, B., Faraone, S. V., Ginsberg, Y., Haavik, J., Kuntsi, J., Larsson, H., Lesch, K. P., Ramos-Quiroga, J. A., Réthelyi, J. M., Ribases, M., & Reif, A. (2018). Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *European Neuropsychopharmacology*, *28*(10), 1059–1088. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.08.001>.
- Franz, A. P., Bolat, G. U., Bolat, H., Matijasevich, A., Santos, I. S., Silveira, R. C., Procianoy, R. S., Rohde, L. A., & Moreira-Maia, C. R. (2018). Attention-deficit/hyperactivity disorder and very preterm/very low birth weight: A meta-analysis. In *Pediatrics* (Vol. 141, Issue 1). American Academy of Pediatrics. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1645>.
- Fritz, K. M., & O’Connor, P. J. (2016). Acute exercise improves mood and motivation in young men with ADHD symptoms. *Medicine*

- and Science in Sports and Exercise*, 48(6), 1153-1160. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000864>.
- Fuermaier, A. B. M., Tucha, L., Koerts, J., van den Bos, M., Regterschot, G. R. H., Zeinstra, E. B., van Heuvelen, M. J. G., van der Zee, E. A., Lange, K. W., & Tucha, O. (2014). Whole-body vibration improves cognitive functions of an adult with ADHD. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 6(3), 211-220. <https://doi.org/10.1007/s12402-014-0149-7>.
- Ganos, C., & Martino, D. (2015). Tics and Tourette Syndrome  
KEYWORDS Gilles de la Tourette syndrome Tics Functional anatomy Tic pathophysiology Tic treatment KEY POINTS. *Continued Neurol Clin*, 33, 115-136. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.09.008>.
- Gevers, D., Knight, R., Petrosino, J. F., Huang, K., McGuire, A. L., Birren, B. W., Nelson, K. E., White, O., Methé, B. A., & Huttenhower, C. (2012). The Human Microbiome Project: A Community Resource for the Healthy Human Microbiome. *PLoS Biology*, 10(8), 6-10. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001377>.
- Ghirardi, L., Pettersson, E., Taylor, M., Freitag, C., Franke, B., Asherson, P., Kuja-Halkola, R. (2018). Genetic and environmental contribution to the overlap between ADHD and ASD trait dimensions in young adults: A twin study. *Psychological Medicine*, 49(10), 1713-1721. doi:10.1017/S003329171800243X.
- Gilbert, J. A., Blaser, M. J., Caporaso, J. G., Jansson, J. K., Lynch, S. V., & Knight, R. (2018). Current understanding of the human microbiome. *Nature Medicine*, 24(4), 392-400. <https://doi.org/10.1038/nm.4517>.
- Golmirzaei, J., Mahboobi, H., Yazdanparast, M., Mushtaq, G., A. Kamal, M., & Hamzei, E. (2016). Psychopharmacology of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: Effects and Side Effects. *Current*



- Pharmaceutical Design*, 22(5), 590-594. <https://doi.org/10.2174/1381612822666151124235816>.
- Greenhalgh, K., Meyer, K. M., Aagaard, K. M., & Wilmes, P. (2016). The human gut microbiome in health: establishment and resilience of microbiota over a lifetime. *Environmental Microbiology*, 18(7), 2103-2116. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13318>.
- Gregory, A. C., Zablocki, O., Zayed, A. A., Howell, A., Bolduc, B., & Sullivan, M. B. (2020). The Gut Virome Database Reveals Age-Dependent Patterns of Virome Diversity in the Human Gut. *Cell Host and Microbe*, 1-17. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.08.003>.
- Grenham, S., Clarke, G., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2011). Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Frontiers in Physiology*, 2 DEC(December), 1-15. <https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00094>.
- Guía española, guía C. i G. N. (2018). GUIES PRÀCTIQUES TDAH (española (2017), catalana (2010) i americana (2018)). *NICE GUIDLINE*.
- Hallett, M. (2015). Tourette Syndrome: Update HHS Public Access. *Brain Dev*, 37(7), 651-655. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2014.11.005>.
- Hasan, N., & Yang, H. (2019). Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *PeerJ*, 2019(8), 1-31. <https://doi.org/10.7717/peerj.7502>.
- Hawi, Z., Cummins, T. D. R., Tong, J., Johnson, B., Lau, R., Samarraï, W., & Bellgrove, M. A. (2015). The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder. In *Molecular Psychiatry* (Vol. 20, Issue 3, pp. 289-297). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.183>.

- Hawkey, E., & Nigg, J. T. (2014). Omega-3 fatty acid and ADHD: Blood level analysis and meta-analytic extension of supplementation trials. *Clinical Psychology Review, 34*(6), 496-505. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2014.05.005>.
- Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R. B., Flint, H. J., Salminen, S., Calder, P. C., & Sanders, M. E. (2014). Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology, 11*(8), 506-514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.
- Hirota, T., Schwartz, S., & Correll, C. U. (2014). *Alpha-2 Agonists for Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder in Youth: A Systematic Review and Meta-Analysis of Monotherapy and Add-On Trials to Stimulant Therapy*. [www.jaacap.org](http://www.jaacap.org)
- Ho, L. K. H., Tong, V. J. W., Syn, N., Nagarajan, N., Tham, E. H., Tay, S. K., Shorey, S., Tambyah, P. A., & Law, E. C. N. (2020). Gut microbiota changes in children with autism spectrum disorder: A systematic review. *Gut Pathogens, 12*(1), 1-18. <https://doi.org/10.1186/s13099-020-0346-1>.
- Hoekzema, E., Carmona, S., Ramos-Quiroga, J. A., Fernández, V. R., Picado, M., Bosch, R., Soliva, J. C., Rovira, M., Vives, Y., Bulbena, A., Tobeña, A., Casas, M., Vilarroya, O., Richarte Fernández, V., Picado, M., Bosch, R., Soliva, J. C., Rovira, M., Vives, Y., ... Vilarroya, O. (2012). Laminar Thickness Alterations in the Fronto-Parietal Cortical Mantle of Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *PLoS ONE, 7*(12), e48286. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048286>.
- Höglund, E., Øverli, Ø., & Winberg, S. (2019). Tryptophan metabolic pathways and brain serotonergic activity: A comparative review.

- Frontiers in Endocrinology*, 10(APR). <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00158>.
- Hollister, E. B., Riehle, K., Luna, R. A., Weidler, E. M., Rubio-Gonzales, M., Mistretta, T. A., Raza, S., Doddapaneni, H. V., Metcalf, G. A., Muzny, D. M., Gibbs, R. A., Petrosino, J. F., Shulman, R. J., & Versalovic, J. (2015). Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome. *Microbiome*, 3, 36. <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0101-x>.
- Hoogman, M., Bralten, J., Hibar, D. P., Mennes, M., Zwiers, M. P., Schweren, L. S. J., van Hulzen, K. J. E., Medland, S. E., Shumskaya, E., Jahanshad, N., Zeeuw, P. de, Szekely, E., Sudre, G., Wolfers, T., Onnink, A. M. H., Dammers, J. T., Mostert, J. C., Vives-Gilabert, Y., Kohls, G., ... Franke, B. (2017). Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 4(4). [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30049-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30049-4).
- Hoogman, M., Muetzel, R., Guimaraes, J. P., Shumskaya, E., Mennes, M., Zwiers, M. P., Jahanshad, N., Sudre, G., Wolfers, T., Earl, E. A., Soliva Vila, J. C., Vives-Gilabert, Y., Khadka, S., Novotny, S. E., Hartman, C. A., Heslenfeld, D. J., Schweren, L. J. S., Ambrosino, S., Oranje, B., ... Franke, B. (2019). Brain imaging of the cortex in ADHD: A coordinated analysis of large-scale clinical and population-based samples. *American Journal of Psychiatry*, 176(7), 531-542. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18091033>.
- Hoxhaj, E., Sadohara, C., Borel, P., D'Amelio, R., Sobanski, E., Müller, H., Feige, B., Matthies, S., & Philipsen, A. (2018). Mindfulness vs psychoeducation in adult ADHD: a randomized controlled trial. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 268(4), 321-335. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0868-4>.

- <https://www.psychology-services.uk.com/adhd>. (n.d.). <https://www.psychology-services.uk.com/adhd>
- Huang, Q., Yu, F., Liao, D., & Xia, J. (2020). Microbiota-Immune System Interactions in Human Neurological Disorders. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, *19*(7), 509-526.
- Hughes, D. A., Bacigalupe, R., Wang, J., Rühlemann, M. C., Tito, R. Y., Falony, G., Joossens, M., Vieira-Silva, S., Henckaerts, L., Rymenans, L., Verspecht, C., Ring, S., Franke, A., Wade, K. H., Timpson, N. J., & Raes, J. (2020). Genome-wide associations of human gut microbiome variation and implications for causal inference analyses. *Nature Microbiology*, *5*(9), 1079-1087. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0743-8>.
- Iannone, L. F., Preda, A., Blottière, H. M., Clarke, G., Albani, D., Belcastro, V., Carotenuto, M., Cattaneo, A., Citraro, R., Ferraris, C., Ronchi, F., Luongo, G., Santocchi, E., Guiducci, L., Baldelli, P., Iannetti, P., Pedersen, S., Petretto, A., Provasi, S., ... Striano, P. (2019). Microbiota-gut brain axis involvement in neuropsychiatric disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *19*(10), 1037-1050. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1638763>.
- Iglesias-Vázquez, L., Riba, G. V., Arija, V., & Canals, J. (2020). Composition of gut microbiota in children with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* (Vol. 12, Issue 3). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu12030792>.
- Jašarević, E., Howerton, C. L., Howard, C. D., & Bale, T. L. (2015). Alterations in the vaginal microbiome by maternal stress are associated with metabolic reprogramming of the offspring gut and brain. *Endocrinology*, *156*(9), 3265-3276. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1177>.
- Jiang, H. Y., Zhou, Y., Zhou, G. ling, Li, Y. chuan, Yuan, J., Li, X. he, & Ruan, B. (2018). Gut microbiota profiles in treatment-naïve

- children with attention deficit hyperactivity disorder. *Behavioural Brain Research*, 347, 408–413. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.03.036>.
- Jiang, H. Y., Ling, Z., Zhang, Y., Mao, H., Ma, Z., Yin, Y., Wang, W., Tang, W., Tan, Z., Shi, J., Li, L., & Ruan, B. (2015). Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 48, 186–194. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.03.016>
- Jiang, X., Li, X., Yang, L., Liu, C., Wang, Q., Chi, W., & Zhu, H. (2019). How Microbes Shape Their Communities? A Microbial Community Model Based on Functional Genes. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, 17(1), 91–105. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2018.09.003>.
- Jurek, L., Sevil, M., Jay, A., Schröder, C., Baghdadli, A., Héry-Arnaud, G., & Geoffray, M.-M. M. (2020). Is there a dysbiosis in individuals with a neurodevelopmental disorder compared to controls over the course of development? A systematic review. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 0123456789. <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01544-1>.
- Kang, D. W., Adams, J. B., Coleman, D. M., Pollard, E. L., Maldonado, J., McDonough-Means, S., Caporaso, J. G., & Krajmalnik-Brown, R. (2019). Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Scientific Reports*, 9(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42183-0>.
- Kang, D. W., Adams, J. B., Gregory, A. C., Borody, T., Chittick, L., Fasano, A., Khoruts, A., Geis, E., Maldonado, J., McDonough-Means, S., Pollard, E. L., Roux, S., Sadowsky, M. J., Lipson, K. S., Sullivan, M. B., Caporaso, J. G., & Krajmalnik-Brown, R. (2017). Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: An open-label study. *Microbiome*, 5(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0225-7>.

- Kaplan, G., & Newcorn, J. H. (2011). Pharmacotherapy for Child and Adolescent Attention-deficit Hyperactivity Disorder. *Pediatric Clinics of North America* (Vol. 58, Issue 1, pp. 99-120). *Pediatr Clin North Am*. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2010.10.009>.
- Kasperek, T., Theiner, P., & Filova, A. (2015). Neurobiology of ADHD from childhood to adulthood: Findings of imaging methods. *Journal of Attention Disorders*, 19(11), 931-943. <https://doi.org/10.1177/1087054713505322>.
- Katzman, M. A., Bilkey, T. S., Chokka, P. R., Fallu, A., & Klassen, L. J. (2017). *Adult ADHD and comorbid disorders: clinical implications of a dimensional approach*. *BMC Psychiatry*. 2017 Aug 22;17(1):302. doi: 10.1186/s12888-017-1463-3. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1463-3>.
- Kessler, R. C., Adler, L. A., Gruber, M. J., Sarawate, C. A., Spencer, T., & Van Brunt, D. L. (2007). Validity of the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) Screener in a representative sample of health plan members. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 16(2), 52-65. <https://doi.org/10.1002/mpr.208>.
- Kessler, R. C., Adler, L., Ames, M., Demler, O., Faraone, S., Hiripi, E., Howes, M. J., Jin, R., Secnik, K., Spencer, T., Ustun, T. B., & Walters, E. E. (2005). The World Health Organization adult ADHD self-report scale (ASRS): A short screening scale for use in the general population. *Psychological Medicine*, 35(2), 245-256. <https://doi.org/10.1017/S0033291704002892>.
- Kessler, R. C., Adler, L., Barkley, R., Biederman, J., Conners, C. K., Demler, O., Faraone, S. V., Greenhill, L. L., Howes, M. J., Secnik, K., Spencer, T., Ustun, T. B., Walters, E. E., & Zaslavsky, A. M. (2006). The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey

- Replication. *The American Journal of Psychiatry*, 163(4), 716-723. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.4.716>.
- Knouse, L. E., Teller, J., & Brooks, M. A. (2017). Meta-analysis of cognitive-behavioral treatments for adult ADHD. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 85(7), 737-750. <https://doi.org/10.1037/ccp0000216>.
- Koenig, J. E., Spor, A., Scalfone, N., Fricker, A. D., Stombaugh, J., Knight, R., Angenent, L. T., & Ley, R. E. (2011). Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(SUPPL. 1), 4578-4585. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000081107>.
- Koenig, J., Rash, J. A., Kemp, A. H., Buchhorn, R., Thayer, J. F., & Kaess, M. (2017). Resting state vagal tone in attention deficit (hyperactivity) disorder: A meta-analysis. *World Journal of Biological Psychiatry*, 18(4), 256-267. <https://doi.org/10.3109/15622975.2016.1174300>.
- Kolida, S., & Gibson, G. R. (2011). Synbiotics in health and disease. *Annual Review of Food Science and Technology*, 2, 373-393. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-022510-133739>.
- Kooij, J. J.S., Bijlenga, D., Salerno, L., Jaeschke, R., Bitter, I., Balázs, J., Thome, J., Dom, G., Kasper, S., Nunes Filipe, C., Stes, S., Mohr, P., Leppämäki, S., Casas Brugué, M., Bobes, J., Mccarthy, J. M., Richarte, V., Kjems Philipsen, A., Pehlivanidis, A., ... Asherson, P. (2019). Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *European Psychiatry*, 56(2019), 14-34. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.11.001>.
- Kooij, J. J.Sandra. (2014). Adult ADHD: Diagnostic assessment and treatment. *Adult ADHD: Diagnostic Assessment and Treatment*. <https://doi.org/10.1007/978-1-4471-4138-9>

- Kooij, S. J. J., Bejerot, S., Blackwell, A., Caci, H., Casas-Brugué, M., Carpentier, P. J., Edvinsson, D., Fayyad, J., Foeken, K., Fitzgerald, M., Gaillac, V., Ginsberg, Y., Henry, C., Krause, J., Lensing, M. B., Manor, I., Niederhofer, H., Nunes-Filipe, C., Ohlmeier, M. D., ... Asherson, P. (2010). European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry*, *10*, 67. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-10-67>.
- Kowalski, K., & Mulak, A. (2019). Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer's disease. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, *25*(1), 48-60. <https://doi.org/10.5056/jnm18087>.
- Lachance, L., McKenzie, K., Taylor, V. H., & Vigod, S. N. (2016). Omega-6 to omega-3 fatty acid ratio in patients with ADHD: A meta-analysis. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry* (Vol. 25, Issue 2, pp. 87-96). Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry.
- Lacorte, E., Gervasi, G., Bacigalupo, I., Vanacore, N., Raucci, U., & Parisi, P. (2019). A Systematic Review of the Microbiome in Children With Neurodevelopmental Disorders. *Frontiers in Neurology*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00727>.
- Lax, S., Smith, D. P., Hampton-Marcell, J., Owens, S. M., Handley, K. M., Scott, N. M., Gibbons, S. M., Larsen, P., Shogan, B. D., Weiss, S., Metcalf, J. L., Ursell, L. K., Vázquez-Baeza, Y., Van Treuren, W., Hasan, N. A., Gibson, M. K., Colwell, R., Dantas, G., Knight, R., & Gilbert, J. A. (2014). Longitudinal analysis of microbial interaction between humans and the indoor environment. *Science*, *345*(6200), 1048-1052. <https://doi.org/10.1126/science.1254529>.
- Lee SS, Humphreys KL, Flory K, Liu R, Glass K. Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: a meta-analytic



- review. *Clin Psychol Rev.* 2010. Apr;31(3):328-41. doi: 10.1016/j.cpr.2011.01.006.
- Ley, R. E., Hamady, M., Lozupone, C., Turnbaugh, P. J., Ramey, R. R., Bircher, J. S., Schlegel, M. L., Tucker, T. A., Schrenzel, M. D., Knight, R., & Gordon, J. I. (2008). Evolution of mammals and their gut microbes. *Science*, 320(5883), 1647-1651. <https://doi.org/10.1126/science.1155725>.
- Ley, R. E., Peterson, D. A., & Gordon, J. I. (2006). Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*, 124(4), 837-848. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.017>.
- Li, M., Francis, E., Hinkle, S. N., Ajarapu, A. S., & Zhang, C. (2019). *Preconception and Prenatal Nutrition and Neurodevelopmental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis*. <https://doi.org/10.3390/nu11071628>.
- Liu, H., Feng, W., & Zhang, D. (2019). Association of ADHD medications with the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis. In *European Child and Adolescent Psychiatry* (Vol. 28, Issue 10, pp. 1283-1293). Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG. <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1217-x>.
- Lloyd-Price, J., Abu-Ali, G., & Huttenhower, C. (2016). The healthy human microbiome. *Genome Medicine*, 8(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0307-y>.
- Lozupone, C. A., Stombaugh, J. I., Gordon, J. I., Jansson, J. K., & Knight, R. (2012). Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, 489(7415), 220-230. <https://doi.org/10.1038/nature11550>.
- Luo, Y., Weibman, D., Halperin, J. M., & Li, X. (2019). A Review of Heterogeneity in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder

- (ADHD). *Frontiers in Human Neuroscience*, 13, 42. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00042>.
- Ly, V., Bottelier, M., Hoekstra, P. J., Arias Vasquez, A., Buitelaar, J. K., & Rommelse, N. N. (2017). Elimination diets' efficacy and mechanisms in attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *European Child and Adolescent Psychiatry* (Vol. 26, Issue 9). <https://doi.org/10.1007/s00787-017-0959-1>.
- Lyte, M., & Cryan, J. F. (2014). *Microbial endocrinology: The microbiota-brain-gut axis in health and disease*.
- Ma, Q., Xing, C., Long, W., Wang, H. Y., Liu, Q., & Wang, R. F. (2019). Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: The gut-brain axis. *Journal of Neuroinflammation*, 16(1), 1-14. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1434-3>.
- Magnússon, P., Smári, J., Sigurdardóttir, D., Baldursson, G., Sigmundsson, J., Kristjánsson, K., Sigurdardóttir, S., Hreidarsson, S., Sigurbjörnsdóttir, S., & Gudmundsson, Ó. Ó. (2006). Validity of self-report and informant rating scales of adult ADHD symptoms in comparison with a semistructured diagnostic interview. *Journal of Attention Disorders* (Vol. 9, Issue 3, pp. 494-503). <https://doi.org/10.1177/1087054705283650>.
- Maher, G. M., Dalman, C., O'Keeffe, G. W., Kearney, P. M., McCarthy, F. P., Kenny, L. C., & Khashan, A. S. (2020). Association between preeclampsia and attention-deficit hyperactivity disorder: a population-based and sibling-matched cohort study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 142(4), 275-283. <https://doi.org/10.1111/acps.13162>.
- Mahone, E. M., & Denckla, M. B. (2017). Attention-deficit/hyperactivity disorder: A historical neuropsychological perspective. In *Journal of the International Neuropsychological Society* (Vol. 23, Issues

- 9-10 Special Issue, pp. 916-929). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/S1355617717000807>.
- Mailing, L. J., Allen, J. M., Buford, T. W., Fields, C. J., & Woods, J. A. (2019). Exercise and the Gut Microbiome: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms, and Implications for Human Health. *Exercise and Sport Sciences Reviews* (Vol. 47, Issue 2, pp. 75-85). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000183>.
- Mannuzza, S., Klein, R. G., Truong, N. L., Moulton, J. L., Roizen, E. R., Howell, K. H., & Castellanos, F. X. (2008). Age of methylphenidate treatment initiation in children with ADHD and later substance abuse: Prospective follow-up into adulthood. *American Journal of Psychiatry*, 165(5), 604-609. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07091465>.
- Marizzoni, M., Cattaneo, A., Mirabelli, P., Festari, C., Lopizzo, N., Nicolosi, V., Mombelli, E., Mazzelli, M., Luongo, D., Naviglio, D., Coppola, L., Salvatore, M., & Frisoni, G. B. (2020). Short-Chain Fatty Acids and Lipopolysaccharide as Mediators Between Gut Dysbiosis and Amyloid Pathology in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 78, 1-15. <https://doi.org/10.3233/jad-200306>.
- Martin, C. R., Osadchiy, V., Kalani, A., & Mayer, E. A. (2018). The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 6(2), 133-148. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.003>.
- Martino, D., Ganos, C., & Pringsheim, T. M. (2017). Tourette Syndrome and Chronic Tic Disorders: The Clinical Spectrum Beyond Tics. In *International Review of Neurobiology* (Vol. 134, pp. 1461-1490). <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2017.05.006>.

- Martiny, J. B. H., Jones, S. E., Lennon, J. T., & Martiny, A. C. (2015). Microbiomes in light of traits: A phylogenetic perspective. *Science*, 350(6261). <https://doi.org/10.1126/science.aac9323>.
- Matijašić, M., Meštrović, T., Paljetak, H. Č., Perić, M., Barešić, A., & Verbanac, D. (2020). Gut microbiota beyond bacteria-mycobiome, virome, archaeome, and eukaryotic parasites in IBD. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(8), 1-21. <https://doi.org/10.3390/ijms21082668>.
- Mayer, E. A. (2011). Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nature Reviews. Neuroscience*, 12(8), 453-466. <https://doi.org/10.1038/nrn3071>.
- Mayer, J. S., Hees, K., Medda, J., Grimm, O., Asherson, P., Bellina, M., Colla, M., Ibáñez, P., Koch, E., Martinez-Nicolas, A., Muntaner-Mas, A., Rommel, A., Rommelse, N., de Rooter, S., Ebner-Priemer, U. W., Kieser, M., Ortega, F. B., Thome, J., Buitelaar, J. K., ... Freitag, C. M. (2018). Bright light therapy versus physical exercise to prevent co-morbid depression and obesity in adolescents and young adults with attention-deficit / hyperactivity disorder: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2426-1>.
- Mazor-Aronovitch, K., Pinhas-Hamiel, O., Pivko-Levy, D., Modan-Moses, D., Levek, N., Miller, S., Yackobovitch-Gavan, M., Gruber, N., Ben-Ami, M., Stern, E., Ben-Ari, T., Graf-Barel, C., Frumkin Ben-David, R., Levy-Shraga, Y., & Landau, Z. (2021). Dual diagnosis of type 1 diabetes mellitus and attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatric Diabetes*, 22(4). <https://doi.org/10.1111/pedi.13195>.
- McBurney, M. I., Davis, C., Fraser, C. M., Schneeman, B. O., Huttenhower, C., Verbeke, K., Walter, J., & Latulippe, M. E. (2019). Establishing What Constitutes a Healthy Human Gut

- Microbiome: State of the Science, Regulatory Considerations, and Future Directions. *Journal of Nutrition*, 149(11), 1882-1895. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz154>.
- McGough, J. J., Loo, S. K., Strum, A., Cowen, J., Leuchter, A. F., & Cook, I. A. (2014). An Eight-week, Open-trial, Pilot Feasibility Study of Trigeminal Nerve Stimulation in Youth With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder. *Brain Stimulation*, 6(2), 299-304.
- McGough, J. J., Smalley, S. L., McCracken, J. T., Yang, M., Del'Homme, M., Lynn, D. E., & Loo, S. (2005a). Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: Findings from multiplex families. *American Journal of Psychiatry*, 162(9), 1621-1627. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.9.1621>.
- McGough, J. J., Smalley, S. L., McCracken, J. T., Yang, M., Del'Homme, M., Lynn, D. E., & Loo, S. (2005b). Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: Findings from multiplex families. *American Journal of Psychiatry*, 162(9), 1621-1627. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.9.1621>.
- McGough, J. J., Sturm, A., Cowen, J., Cook, I. A., Sugar, C. A., Loo, S. K., Tung, K., Salgari, G. C., Leuchter, A. F., Cook, I. A., Sugar, C. A., & Loo, S. K. (2019). Double-Blind, Sham-Controlled, Pilot Study of Trigeminal Nerve Stimulation for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 58(4), 403-411. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.11.013>.
- Mian, A., Jansen, P. W., Nguyen, A. N., Bowling, A., Renders, C. M., & Voortman, T. (2019). *Children's Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms Predict Lower Diet Quality but Not Vice Versa: Results from Bidirectional Analyses in a Population-Based Cohort*. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy273>.

- Ming, X., Chen, N., Ray, C., Brewer, G., Kornitzer, J., & Steer, R. A. (2018). A Gut Feeling: A Hypothesis of the Role of the Microbiome in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorders. *Child Neurology Open*, 5. <https://doi.org/10.1177/2329048X18786799>.
- Moles, L., & Otaegui, D. (2020). The impact of diet on microbiota evolution and human health. Is diet an adequate tool for microbiota modulation? *Nutrients*, 12(6), 1-19. <https://doi.org/10.3390/nu12061654>.
- Moossavi, S., & Azad, M. B. (2020). Origins of human milk microbiota: new evidence and arising questions. *Gut Microbes*, 12(1)<https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1667722>.
- Moradi, K., Ashraf-Ganjouei, A., Tavolinejad, H., Bagheri, S., & Akhondzadeh, S. (2020). The interplay between gut microbiota and autism spectrum disorders: A focus on immunological pathways. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 106(August 2020), 110091. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110091>.
- Morais, L. H., Schreiber, H. L., & Mazmanian, S. K. (2020). The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nature Reviews Microbiology*, 19(4), 241-255. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00460-0>.
- Moura, H. F., Faller, S., Benzano, D., Szobot, C., Von Diemen, L., Stolf, A. R., Souza-Formigoni, M. L., Cruz, M. S., Brasiliano, S., Pechansky, F., & Kessler, F. H. P. (2013). The effects of ADHD in adult substance abusers. *Journal of Addictive Diseases*, 32(3), 252-262. <https://doi.org/10.1080/10550887.2013.824359>.
- NICE. (2018). Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management (NICE Guideline). In *NICE - National Institute for Health and Care Excellence*.

- Nielsen, P. R., Benros, M. E., & Dalsgaard, S. (2020). *NEW RESEARCH Associations Between Autoimmune Diseases and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Study*. Retrieved November 18, 2020, from [www.jaacap.com](http://www.jaacap.com).
- Nielsen, P. R., Benros, M. E., & Dalsgaard, S. (2017). Associations Between Autoimmune Diseases and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *56*(3), 234-240.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.12.010>.
- Nigg, J., Nikolas, M., & Burt, S. A. (2010). Measured gene-by-environment interaction in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder. In *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* (Vol. 49, Issue 9, pp. 863-873). NIH Public Access. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.01.025>.
- Nigg, J. T., Johnstone, J. M., Musser, E. D., Long, H. G., Willoughby, M., & Shannon, J. (2016). Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and being overweight/obesity: New data and meta-analysis. In *Clinical Psychology Review* (Vol. 43, pp. 67-79). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.11.005>.
- Nøvik, T. S., Haugan, A. L. J., Lydersen, S., Thomsen, P. H., Young, S., & Sund, A. M. (2020). Cognitive-behavioural group therapy for adolescents with ADHD: study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*, *10*(3), e032839. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032839>.
- O'Mahony, S. M., Clarke, G., Borre, Y. E., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2015). Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural Brain Research*, *277*, 32-48. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.027>.
- O'Toole, P. W. (2012). Changes in the intestinal microbiota from adulthood through to old age. *Clinical Microbiology and*

- Infection*, 18(SUPPL. 4), 44-46. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03867.x>.
- Oades, R. D., Dauvermann, M. R., Schimmelmann, B. G., Schwarz, M. J., & Myint, A. M. (2010). Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: S100B, cytokines and kynurenine metabolism - effects of medication Robert. *Behavioral and Brain Functions*, 6(29). <https://doi.org/10.1186/1744-9081-6-32>.
- Oades, R. D., Myint, A. M., Dauvermann, M. R., Schimmelmann, B. G., & Schwarz, M. J. (2010). Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: An exploration of associations of cytokines and kynurenine metabolites with symptoms and attention. *Behavioral and Brain Functions*, 6(32). <https://doi.org/10.1186/1744-9081-6-32>.
- Ochoa-Repáraz, J., Mielcarz, D. W., Wang, Y., Begum-Haque, S., Dasgupta, S., Kasper, D. L., & Kasper, L. H. (2010). A polysaccharide from the human commensal *Bacteroides fragilis* protects against CNS demyelinating disease. *Mucosal Immunology*, 3(5), 487-495. <https://doi.org/10.1038/mi.2010.29>.
- Olsen, J. L., Reimherr, F. W., Marchant, B. K., Wender, P. H., & Robison, R. J. (2012). The effect of personality disorder symptoms on response to treatment with methylphenidate transdermal system in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 14(5). <https://doi.org/10.4088/PCC.12m01344>.
- Osadchiy, V., Martin, C. R., & Mayer, E. A. (2019). The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(2), 322-332. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.10.002>.
- Ottman, N., Smidt, H., de Vos, W. M., & Belzer, C. (2012). The function of our microbiota: who is out there and what do they do?



- Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2(August), 104. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00104>.
- Palacios-García, I., & Parada, F. J. (2020). Measuring the Brain-Gut Axis in Psychological Sciences: A Necessary Challenge. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 13(January), 1-7. <https://doi.org/10.3389/fnint.2019.00073>.
- Pappas, D. (2006). Test Reviews: ADHD Rating Scale-IV: Checklists, Norms, and Clinical Interpretation. In *Journal of Psychoeducational Assessment* (Vol. 24, Issue 2, pp. 172-178). <https://doi.org/10.1177/0734282905285792>.
- Pärty, A., Lehtonen, L., Kalliomäki, M., Salminen, S., & Isolauri, E. (2015). Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG therapy and microbiological programming in infantile colic: a randomized, controlled trial. *Pediatric Research*, 78(4), 470-475. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.127>.
- Patel, Y., Parker, N., Shin, J., Howard, D., French, L., Thomopoulos, S. I., Pozzi, E., Abe, Y., Abé, C., Anticevic, A., Alda, M., Aleman, A., Alloza, C., Alonso-Lana, S., Ameis, S. H., Anagnostou, E., McIntosh, A. A., Arango, C., Arnold, P. D., ... Paus, T. (2020). Virtual Histology of Cortical Thickness and Shared Neurobiology in 6 Psychiatric Disorders. *JAMA Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.2694>.
- Pérez Gutiérrez, M., Perurena Lancho, M. R., & Martínez machín, G. (2018). New contributions from the microbiology in order to understand the autism. *Rev. Arch Med Camagüey*, 22(2), 14. <http://revistaamc.sld.cu/>.
- Petersen, C., & Round, J. L. (2014). Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cellular Microbiology*, 16(7), 1024-1033. <https://doi.org/10.1111/cmi.12308>.

- Pettersson, R., Söderström, S., & Nilsson, K. W. (2018). Diagnosing ADHD in Adults: An Examination of the Discriminative Validity of Neuropsychological Tests and Diagnostic Assessment Instruments. *Journal of Attention Disorders*, *22*(11), 1019-1031. <https://doi.org/10.1177/1087054715618788>.
- Pham, T. A. N., & Lawley, T. D. (2014). Emerging insights on intestinal dysbiosis during bacterial infections. *Current Opinion in Microbiology*, *17*(1), 67-74. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2013.12.002>.
- Piñeiro-Dieguez, B., Balanzá-Martínez, V., García-García, P., Soler-López, B., Domingo, M. A., Labarra, J. D. A., Lobato, P. A., Salamanca, A. A., Bes, J. A., Fernández, F. J. B., Moraga, R. B., Blanco, J. B., Perona, A. B., Boniatti, T. C., Gras, J. M. C., Martínez, J. M. C., Machado, I. C., Pena, M. C. C., Flores, C. C., ... Ramos, J. M. Z. (2016). Psychiatric Comorbidity at the Time of Diagnosis in Adults With ADHD: The CAT Study. *Journal of Attention Disorders*, *20*(12), 1066-1075. <https://doi.org/10.1177/1087054713518240>.
- Polanczyk, G. V., Willcutt, E. G., Salum, G. A., Kieling, C., & Rohde, L. A. (2014). *ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis*. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt261>.
- Posner, J., Polanczyk, G. V., & Sonuga-Barke, E. (2020). Attention-deficit hyperactivity disorder. *The Lancet*, *395*(10222), 450-462. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33004-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33004-1).
- Prantera, C., Lochs, H., Grimaldi, M., Danese, S., Scribano, M. L., & Gionchetti, P. (2012). Rifaximin-extended intestinal release induces remission in patients with moderately active crohn's disease. *Gastroenterology*, *142*(3), 473-481.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.11.032>.

- Prehn-Kristensen, A., Zimmermann, A., Tittmann, L., Lieb, W., Schreiber, S., Baving, L., & Fischer, A. (2018). Reduced microbiome alpha diversity in young patients with ADHD. *PLoS One*, *13*(7), e0200728. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200728>.
- Pretus, C., Picado, M., Ramos-Quiroga, J. A., Carmona, S., Richarte, V., Fauquet, J., & Vilarroya, Ó. (2018). Just-in-time response to reward as a function of ADHD symptom severity. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *72*(9). <https://doi.org/10.1111/pcn.12689>.
- Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., Nielsen, T., Pons, N., Levenez, F., Yamada, T., Mende, D. R., Li, J., Xu, J., Li, S., Li, D., Cao, J., Wang, B., Liang, H., Zheng, H., ... Zoetendal, E. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, *464*(7285), 59-65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>.
- Quigley, E. M. M. (2017). Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *17*(12). <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0802-6>.
- Ramos-Quiroga, J. A., Nasillo, V., Richarte, V., Corrales, M., Palma, F., Ibanez, P., Michelsen, M., Van de Glind, G., Casas, M., & Kooij, J. J. S. (2016). Criteria and Concurrent Validity of DIVA 2.0: A Semi-Structured Diagnostic Interview for Adult ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 1-10. <https://doi.org/10.1177/1087054716646451>.
- Ramos-Quiroga, Josep Antoni, Chalita, P. J., Vidal, R., Bosch, R., Palomar, G., Prats, L., & Casas, M. (2012). [Diagnosis and treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults]. *Revista de Neurologia*, *54 Suppl 1*(Supl 1), S105-15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22374761>.

- Ramos-Quiroga, Josep Antoni, Daigre, C., Valero, S., Bosch, R., Gómez-Barros, N., Nogueira, M., Palomar, G., Roncero, C., & Casas, M. (2009). Validation of the Spanish version of the attention deficit hyperactivity disorder adult screening scale (ASRS v. 1.1): A novel scoring strategy. *Revista de Neurologia*, 48(9), 449-452. <https://doi.org/10.33588/rn.4809.2008677>.
- Reale, L., Bartoli, B., Cartabia, M., Zanetti, M., Costantino, M. A., Canevini, M. P., Termine, C., Bonati, M., Conte, S., Renzetti, V., Salvoni, L., Molteni, M., Salandi, A., Trabattoni, S., Effedri, P., Filippini, E., Pedercini, E., Zanetti, E., Fteita, N., ... Rossi, G. (2017). Comorbidity prevalence and treatment outcome in children and adolescents with ADHD. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 26(12), 1443-1457. <https://doi.org/10.1007/s00787-017-1005-z>.
- Requena, T., & Velasco, M. (2020). The human microbiome in sickness and in health. *Revista Clínica Española (English Edition)*, xx. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2019.07.018>.
- Rhee, S. H., Pothoulakis, C., & Mayer, E. A. (2009). Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 6(5), 306-314. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2009.35>.
- Richarte, V, Rosales, K., Corrales, M., Bellina, M., Fadeuilhe, C., Calvo, E., Ibanez, P., Sanchez-Mora, C., Ribases, M., & Ramos-Quiroga, J. A. (2018). [The gut-brain axis in attention deficit hyperactivity disorder: the role of the microbiota]. *Revista de Neurologia*, 66(S01), S109-S114. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29516462>.
- Richarte, Vanesa, Corrales, M., Pozuelo, M., Serra-Pla, J., Ibáñez, P., Calvo, E., Corominas, M., Bosch, R., Casas, M., & Ramos-Quiroga, J. A. (2017). Validación al español de la ADHD Rating

- Scale (ADHD-RS) en adultos: relevancia de los subtipos clínicos. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 10(4), 185-191. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2017.06.003>.
- Rodríguez-Jiménez, R., Ponce, G., Monasor, R., Jiménez-Giménez, M., Pérez-Rojo, J. A., Rubio, G., Jiménez-Arriero, M. A., & Palomo, T. (2001). Validation in spanish population of the Wender-Utah Rating Scale for the retrospective evaluation in adults of attention deficit/hyperactivity disorder in early ages. *Revista de Neurología*, 33(2), 138-144. <https://doi.org/10.33588/rn.3302.2001010>.
- Romero, R., Hassan, S. S., Gajer, P., Tarca, A. L., Fadrosch, D. W., Bieda, J., Chaemsathong, P., Miranda, J., Chaiworapongsa, T., & Ravel, J. (2014). The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome*, 2(1), 1-15. <https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-18>.
- Ronald, A., Pennell, C. E., & Whitehouse, A. J. O. (2011). Prenatal maternal stress associated with ADHD and autistic traits in early childhood. *Frontiers in Psychology*, 1(JAN), 1-8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2010.00223>.
- Rooks, M. G., & Garrett, W. S. (2016). Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nature Reviews Immunology*, 16(6), 341-352. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.42>.
- Round, J. L., Lee, S. M., Li, J., Tran, G., Jabri, B., Chatila, T. A., & Mazmanian, S. K. (2011). The toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science*, 332(6032), 974-977. <https://doi.org/10.1126/science.1206095>.
- Roussin, L., Prince, N., Perez-Pardo, P., Kraneveld, A. D., Rabot, S., & Naudon, L. (2020). Role of the gut microbiota in the pathophysiology of autism spectrum disorder: Clinical and

- preclinical evidence. *Microorganisms*, 8(9), 1-26. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8091369>.
- Rovira, P., Demontis, D., Sánchez-Mora, C., Zayats, T., Klein, M., Mota, N. R., Weber, H., Garcia-Martínez, I., Pagerols, M., Vilar-Ribó, L., Arribas, L., Richarte, V., Corrales, M., Fadeuilhe, C., Bosch, R., Martin, G. E., Almos, P., Doyle, A. E., Grevet, E. H., ... Ribasés, M. (2020). Shared genetic background between children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, 45(10), 1617-1626. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0664-5>.
- Rubia, K. (2011). «Cool» inferior frontostriatal dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder versus “hot” ventromedial orbitofrontal-limbic dysfunction in conduct disorder: A review. *Biological Psychiatry* (Vol. 69, Issue 12). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.023>.
- Rydell, M., Lundström, S., Gillberg, C., Lichtenstein, P., & Larsson, H. (2018). Has the attention deficit hyperactivity disorder phenotype become more common in children between 2004 and 2014? Trends over 10 years from a Swedish general population sample. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 59(8), 863-871. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12882>.
- Saad, N., Delattre, C., Urdaci, M., Schmitter, J. M., & Bressollier, P. (2013). An overview of the last advances in probiotic and prebiotic field. *LWT - Food Science and Technology*, 50(1), 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2012.05.014>.
- Safren, S. A., Sprich, S., Mimiaga, M. J., Surman, C., Knouse, L., Groves, M., & Otto, M. W. (2010). Cognitive behavioral therapy vs relaxation with educational support for medication-treated adults with ADHD and persistent symptoms: A randomized controlled trial. *JAMA - Journal of the American Medical*

- Association*, 304(8), 875-880. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1192>.
- Sainz, A. (1966). Hyperkinetic disease of children: diagnosis and therapy. *Diseases of the Nervous System*, 7 Suppl(7), 48-50.
- Salonen, A., & De Vos, W. M. (2014). Impact of diet on human intestinal microbiota and health. *Annual Review of Food Science and Technology*, 5(1), 239-262. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-030212-182554>.
- Sánchez, C. R., Ramos, C., Díaz, F., & Simón, M. (2010). Validation of the attention deficit hyperactivity disorder adult assessment scale (EDAH) in a teenage population. *Revista de Neurologia*, 50(5), 283-290. <https://doi.org/10.33588/rn.5005.2009258>.
- Sánchez, C. R., Ramos, C., & Simón, M. (2012). Attention deficit hyperactivity disorder: Validation of the EDAH scale in a primary school population in the Canary Islands. *Revista de Neurologia*, 54(1), 10-16. <https://doi.org/10.33588/rn.5401.2011049>.
- Sandgren, A. M., & Brummer, R. J. M. (2018). ADHD-originating in the gut? The emergence of a new explanatory model. *Medical Hypotheses*, 120, 135-145. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.08.022>.
- Sandler, R. H., Finegold, S. M., Bolte, E. R., Buchanan, C. P., Maxwell, A. P., Väisänen, M. L., Nelson, M. N., & Wexler, H. M. (2000). Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *Journal of Child Neurology*, 15(7), 429-435. <https://doi.org/10.1177/088307380001500701>.
- Sanford, J. A., & Gallo, R. L. (2013). Functions of the skin microbiota in health and disease. *Seminars in Immunology*, 25(5), 370-377. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2013.09.005>.

- Scharf, J. M., Barr, C. L., Batterson, J. R., Berlin, C., Bruun, R. D., Budman, C. L., Cath, D. C., Chouinard, S., Coppola, G., Cox, N. J., Darrow, S., Davis, L. K., Dion, Y., Freimer, N. B., Grados, M. A., Greenberg, E., Hirschtritt, M. E., Huang, A. Y., Illmann, C., Zinner, S. H. (2019). Interrogating the genetic determinants of Tourette syndrome and other tic disorders through genome-wide association studies. *Am J Psychiatry*, 176(3), 217-227. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18070857>.
- Schwartz, A. (Ed.). (2016). *Microbiota of the Human Body* (Vol. 902). <https://doi.org/10.1007/978-3-319-31248-4>.
- Segal, J. P., Mullish, B. H., Quraishi, M. N., Acharjee, A., Williams, H. R. T., Iqbal, T., Hart, A. L., & Marchesi, J. R. (2019). The application of omics techniques to understand the role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 12, 1-13. <https://doi.org/10.1177/1756284818822250>.
- Shafquat, A., Joice, R., Simmons, S. L., & Huttenhower, C. (2014). Functional and phylogenetic assembly of microbial communities in the human microbiome. *Trends in Microbiology*, 22(5), 261-266. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2014.01.011>.
- Sharon, G., Cruz, N. J., Kang, D. W., Gandal, M. J., Wang, B., Kim, Y. M., Zink, E. M., Casey, C. P., Taylor, B. C., Lane, C. J., Bramer, L. M., Isern, N. G., Hoyt, D. W., Noecker, C., Sweredoski, M. J., Moradian, A., Borenstein, E., Jansson, J. K., Knight, R., ... Mazmanian, S. K. (2019). Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell*, 177(6), 1600-1618. e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.004>.
- Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W., Blumenthal, J., Lerch, J. P., Greenstein, D., Clasen, L., Evans, A., Giedd, J., & Rapoport, J. L. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized



- by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(49), 19649-19654. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707741104>.
- Shen, L. (2020). Gut, oral and nasal microbiota and Parkinson's disease. *Microbial Cell Factories*, 19(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/s12934-020-01313-4>.
- Singh, A., Yeh, C. J., Verma, N., & Das, A. K. (2015). Overview of attention deficit hyperactivity disorder in young children. *Health Psychology Research*, 3(2). <https://doi.org/10.4081/hpr.2015.2115>.
- Sivamaruthi, B. S., Suganthy, N., Kesika, P., & Chaiyasut, C. (2020). *The Role of Microbiome, Dietary Supplements, and Probiotics in Autism Spectrum Disorder*. <https://doi.org/10.3390/ijerph17082647>.
- Skott, E., Yang, L. L., Stiernborg, M., Söderström, Å., Rüegg, J., Schalling, M., Forsell, Y., Giacobini, M. B., & Lavebratt, C. (2020). Effects of a synbiotic on symptoms, and daily functioning in attention deficit hyperactivity disorder - A double-blind randomized controlled trial. *Brain, Behavior, and Immunity*, 89(January), 9-19. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.056>.
- Smith, S. B., & Ravel, J. (2017). The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *Journal of Physiology*, 595(2), 451-463. <https://doi.org/10.1113/JP271694>.
- Sobanski, E. (2006). Psychiatric comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). In *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* (Vol. 256, Issue SUPPL. 1, pp. i26-i31). Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG. <https://doi.org/10.1007/s00406-006-1004-4>.
- Soler Artigas, M., Sánchez-Mora, C., Rovira, P., Richarte, V., Garcia-Martínez, I., Pagerols, M., Demontis, D., Stringer, S., ADHD

- Group of the Psychiatric Genomics Consortium, International Cannabis Consortium, J. M., Vink, J. M., Børglum, A. D., Neale, B. M., Franke, B., Faraone, S. V., Casas, M., Ramos-Quiroga, J. A., & Ribasés, M. (2020). Attention-deficit/hyperactivity disorder and lifetime cannabis use: genetic overlap and causality. *Molecular Psychiatry*, 25(10), 2493–2503. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0339-3>.
- Sommer, F., & Bäckhed, F. (2013). The gut microbiota-masters of host development and physiology. *Nature Reviews Microbiology*, 11(4), 227–238. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2974>.
- Song, Y., Liu, C., & Finegold, S. M. (2004). Real-time PCR quantitation of clostridia in feces of autistic children. *Applied and Environmental Microbiology*, 70(11), 6459–6465. <https://doi.org/10.1128/AEM.70.11.6459-6465.2004>.
- Sonuga-Barke, E. J., Brandeis, D., Cortese, S., Daley, D., Ferrin, M., Holtmann, M., Stevenson, J., Danckaerts, M., Van Der Oord, S., Döpfner, M., Dittmann, R. W., Simonoff, E., Zuddas, A., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Coghill, D., Hollis, C., Konofal, E., Lecendreux, M., ... Thompson, M. (2013). Nonpharmacological interventions for ADHD: Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. In *American Journal of Psychiatry* (Vol. 170, Issue 3, pp. 275–289). American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12070991>.
- Stevens, A. J., Purcell, R. V., Darling, K. A., Eggleston, M. J. F., Kennedy, M. A., & Rucklidge, J. J. (2019). Human gut microbiome changes during a 10 week Randomised Control Trial for micronutrient supplementation in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46146-3>.

- Stewart, C. J., Ajami, N. J., O'Brien, J. L., Hutchinson, D. S., Smith, D. P., Wong, M. C., Ross, M. C., Lloyd, R. E., Doddapaneni, H. V., Metcalf, G. A., Muzny, D., Gibbs, R. A., Vatanen, T., Huttenhower, C., Xavier, R. J., Rewers, M., Hagopian, W., Toppari, J., Ziegler, A. G., ... Petrosino, J. F. (2018). Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature*, *562*(7728), 583–588. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0617-x>.
- Storebø, O. J., & Simonsen, E. (2016). The Association Between ADHD and Antisocial Personality Disorder (ASPD): A Review. In *Journal of Attention Disorders* (Vol. 20, Issue 10, pp. 815–824). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/1087054713512150>.
- Sucksdorff, M., Brown, A. S., Chudal, R., Surcel, M., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Cheslack-Postava, K., Gyllenberg, D., Sourander, A., Surcel, H.-M., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Cheslack-Postava, K., Gyllenberg, D., & Sourander, A. (2019). Maternal Vitamin D Levels and the Risk of Offspring Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *January*. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.11.021>.
- Sun, S., Phd, C., Kuja-Halkola, R., Almqvist, C., Larsson, H., Zhang, J., Cortese, S., Sun, S., Zhang, J., Sharma, E., Chang, Z., Kuja-Halkola, R., Almqvist, C., Larsson, H., & Faraone, S. V. (2018). Association between attention deficit hyperactivity disorder and asthma: a systematic review and meta-analysis and a Swedish population-based study. *Articles Lancet Psychiatry*, *5*, 717–743. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30224-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30224-4).
- Swann, J. R., Spitzer, S. O., & Heijtz, R. D. (2020). Developmental signatures of microbiota-derived metabolites in the mouse brain. *Journal of American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *10*(5), 1–12. <https://doi.org/10.3390/metabo10050172>.

- Szopinska-Tokov, J., Dam, S., Naaijen, J., Konstanti, P., Rommelse, N., Belzer, C., Buitelaar, J., Franke, B., Aarts, E., Vasquez, A. A., Arias Vasquez, A., Buitelaar@radboudumc, J., NI, J. B., & Vasquez, A. A. (2020). Investigating the gut microbiota composition of individuals with attention-deficit/hyperactivity disorder and association with symptoms. *Microorganisms*, *8*(3), 406. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8030406>.
- Tanaka, T., Matsuda, T., Hayes, L. N., Yang, S., Rodriguez, K., Severance, E. G., Yolken, R. H., Sawa, A., & Eaton, W. W. (2017). Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuroscience Research*, *115*, 59-63. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2016.11.002>.
- Taurines, R., Schwenck, C., Westerwald, E., Sachse, M., Siniatchkin, M., & Freitag, C. (2012). ADHD and autism: Differential diagnosis or overlapping traits? A selective review. In *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders* (Vol. 4, Issue 3, pp. 115-139). <https://doi.org/10.1007/s12402-012-0086-2>.
- Taylor, A., Deb, S., & Unwin, G. (2011). Scales for the identification of adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review. *Research in Developmental Disabilities* (Vol. 32, Issue 3, pp. 924-938). <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.12.036>.
- Thapar, A., & Cooper, M. (2016). Attention deficit hyperactivity disorder. *The Lancet*, *387*(10024), 1240-1250. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00238-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00238-X).
- Thapar, A., Cooper, M., Eyre, O., & Langley, K. (2013). Practitioner review: What have we learnt about the causes of ADHD? In *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* (Vol. 54, Issue 1, pp. 3-16). <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2012.02611.x>.

- Thapar, A., Cooper, M., Jefferies, R., & Stergiakouli, E. (2012). What causes attention deficit hyperactivity disorder? In *Archives of Disease in Childhood* (Vol. 97, Issue 3, pp. 260-265). Arch Dis Child. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-300482>.
- Tillisch, K., Labus, J., Kilpatrick, L., Jiang, Z., Stains, J., Ebrat, B., Guyonnet, D., Legrain-Raspaud, S., Trotin, B., Naliboff, B., & Mayer, E. A. (2013). Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology*, *144*(7), 1394-1401.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.043>.
- Torgersen, T., Gjervan, B., & Rasmussen, K. (2006). ADHD in adults: A study of clinical characteristics, impairment and comorbidity. *Nordic Journal of Psychiatry*, *60*(1), 38-43. <https://doi.org/10.1080/08039480500520665>.
- Tseng, P.-T., Cheng, Y.-S., Yen, C.-F., Chen, Y.-W., Stubbs, B., Whiteley, P., Carvalho, A. F., Li, D.-J., Chen, T.-Y., Yang, W.-C., Tang, C.-H., Chu, C.-S., Yang, W.-C., Liang, H.-Y., & Wu, C.-K. (2017). *Peripheral iron levels in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis OPEN*. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-19096-x>.
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, *444*(7122), 1027-1031. <https://doi.org/10.1038/nature05414>.
- Ustun, B., Adler, L. A., Rudin, C., Faraone, S. V., Spencer, T. J., Berglund, P., Gruber, M. J., & Kessler, R. C. (2017). The world health organization adult attention-deficit/hyperactivity disorder self-report screening scale for DSM-5. *JAMA Psychiatry*, *74*(5), 520-526. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0298>.
- van Emmerik-van Oortmerssen, K., van de Glind, G., Koeter, M. W. J., Allsop, S., Auriacombe, M., Barta, C., Bu, E. T. H., Burren, Y.,

- Carpentier, P.-J., Carruthers, S., Casas, M., Demetrovics, Z., Dom, G., Faraone, S. V., Fatseas, M., Franck, J., Johnson, B., Kapitány-Fövény, M., Kaye, S., ... Schoevers, R. A. (2014). Psychiatric comorbidity in treatment-seeking substance use disorder patients with and without attention deficit hyperactivity disorder: results of the IASP study. *Addiction (Abingdon, England)*, *109*(2), 262-272. <https://doi.org/10.1111/add.12370>.
- van Emmerik-van Oortmerssen, K., van de Glind, G., van den Brink, W., Smit, F., Crunelle, C. L., Swets, M., & Schoevers, R. A. (2012). Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in substance use disorder patients: A meta-analysis and meta-regression analysis. *Drug and Alcohol Dependence (Vol. 122, Issues 1-2, pp. 11-19)*. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.12.007>.
- Vidal, R., Castells, J., Richarte, V., Palomar, G., García, M., Nicolau, R., Lazaro, L., Casas, M., & Ramos-Quiroga, J. A. (2015). Group therapy for adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *54*(4), 275-282. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.12.016>.
- Vidal, R., Valero, S., Nogueira, M., Palomar, G., Corrales, M., Richarte, V., Bosch, R., Gómez-Barros, N., Corominas, M., Casas, M., Ramos-Quiroga, J. A., & Ramos-Quiroga, A. (2014). Emotional lability: The discriminative value in the diagnosis of attention deficit/hyperactivity disorder in adults. *Comprehensive Psychiatry*, *55*(7), 1712-1719. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.07.001>.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Ding, Y. S., & Gatley, S. J. (2002). Role of dopamine in the therapeutic and reinforcing effects of methylphenidate in humans: Results from imaging studies. *European Neuropsychopharmacology*, *12*(6), 557-566. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(02\)00104-9](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(02)00104-9).

- Walker, A. W., Ince, J., Duncan, S. H., Webster, L. M., Holtrop, G., Ze, X., Brown, D., Stares, M. D., Scott, P., Bergerat, A., Louis, P., McIntosh, F., Johnstone, A. M., Lopley, G. E., Parkhill, J., & Flint, H. J. (2011). Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME Journal*, 5(2), 220-230. <https://doi.org/10.1038/ismej.2010.118>
- Wan, L., Ge, W.-R., Zhang, S., Sun, Y.-L., Wang, B., & Yang, G. (2020). Case-Control Study of the Effects of Gut Microbiota Composition on Neurotransmitter Metabolic Pathways in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Frontiers in Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00127>.
- Wang, B., Yao, M., Lv, L., Ling, Z., & Li, L. (2017). The Human Microbiota in Health and Disease. *Engineering*, 3(1), 71-82. <https://doi.org/10.1016/J.ENG.2017.01.008>.
- Wang, L. J., Yang, C.-Y. Y., Chou, W.-J. J., Lee, M.-J. J., Chou, M.-C. C., Kuo, H.-C. C., Yeh, Y.-M. M., Lee, S.-Y. Y., Huang, L.-H. H., & Li, S.-C. C. (2020). Gut microbiota and dietary patterns in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 29(3), 287-297. <https://doi.org/10.1007/s00787-019-01352-2>.
- Wang, L. J., Yu, Y.-H., Fu, M.-L., Yeh, W.-T., Hsu, J.-L., Yang, Y.-H., Yang, H.-T., Huang, S.-Y., Wei, I.-L., Chen, W. J., Chiang, B.-L., & Pan, W.-H. (2019). Dietary Profiles, Nutritional Biochemistry Status, and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Path Analysis for a Case-Control Study. *J. Clin. Med*, 8, 709. <https://doi.org/10.3390/jcm8050709>.
- Wang, Yan, Huang, L., Zhang, L., Qu, Y., & Mu, D. (2017). *Iron Status in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169145>.

- Wang, Yuqiu, Zhou, Y., Xiao, X., Zheng, J., & Zhou, H. (2020). Metaproteomics: A strategy to study the taxonomy and functionality of the gut microbiota. *Journal of Proteomics*, 219(January), 103737. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2020.103737>.
- Ward, M. F., Wender, P. H., & Reimherr, F. W. (1993). The Wender Utah rating scale: An aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 150(6), 885-890. <https://doi.org/10.1176/ajp.150.6.885>.
- Warikoo, N., & Faraone, S. V. (2013). Background, clinical features and treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children. In *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (Vol. 14, Issue 14, pp. 1885-1906). Expert Opin Pharmacother. <https://doi.org/10.1517/14656566.2013.818977>.
- Wasserman, T., & Wasserman, L. D. (2012). The sensitivity and specificity of neuropsychological tests in the diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder. In *Applied Neuropsychology: Child* (Vol. 1, Issue 2, pp. 90-99). Appl Neuropsychol Child. <https://doi.org/10.1080/21622965.2012.702025>.
- Weinstock, G. M. (2012). Genomic approaches to studying the human microbiota. *Nature*, 489(7415), 250-256. <https://doi.org/10.1038/nature11553>.
- Wilens, T. E. (2008). Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder. In *Journal of Clinical Psychopharmacology* (Vol. 28, Issue 3 SUPPL. 2). <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318173312f>.
- Wilens, T. E., & Dodson, W. (2004). A clinical perspective of attention-deficit/hyperactivity disorder into adulthood. In *Journal of*



- Clinical Psychiatry* (Vol. 65, Issue 10, pp. 1301-1313). *J Clin Psychiatry*. <https://doi.org/10.4088/JCP.v65n1003>.
- Willcutt, E. G. (2012). The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics*, 9(3), 490-499. <https://doi.org/10.1007/s13311-012-0135-8>.
- Wingo, A. P., & Ghaemi, S. N. (2007). A systematic review of rates and diagnostic validity of comorbid adult attention-deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(11), 1776-1784. <https://doi.org/10.4088/JCP.v68n1118>.
- Xavier Castellanos, F., Lee, P. P., Sharp, W., Jeffries, N. O., Greenstein, D. K., Clasen, L. S., Blumenthal, J. D., James, R. S., Ebens, C. L., Walter, J. M., Zijdenbos, A., Evans, A. C., Giedd, J. N., & Rapoport, J. L. (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Medical Association*, 288(14), 1740-1748. <https://doi.org/10.1001/jama.288.14.1740>.
- Xu, G., Strathearn, L., Liu, B., Yang, B., & Bao, W. (2018). Twenty-Year Trends in Diagnosed Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among US Children and Adolescents, 1997-2016. *JAMA Network Open*, 1(4), e181471. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.1471>.
- Xu, Z., Malmer, D., Langille, M. G. I., Way, S. F., & Knight, R. (2014). Which is more important for classifying microbial communities: Who's there or what they can do? *ISME Journal*, 8(12), 2357-2359. <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.157>.
- Yadav, S. K., Boppana, S., Ito, N., Mindur, J. E., Mathay, M. T., Patel, A., Dhib-Jalbut, S., & Ito, K. (2017). Gut dysbiosis breaks

- immunological tolerance toward the central nervous system during young adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(44), E9318-E9327. <https://doi.org/10.1073/pnas.1615715114>.
- Yap, I. K. S., Angley, M., Veselkov, K. A., Holmes, E., Lindon, J. C., & Nicholson, J. K. (2010). Urinary metabolic phenotyping differentiates children with autism from their unaffected siblings and age-matched controls. *Journal of Proteome Research*, 9(6), 2996-3004. <https://doi.org/10.1021/pr901188e>.
- Young, S., & Gudjonsson, G. H. (2008). Growing out of ADHD: The relationship between functioning and symptoms. *Journal of Attention Disorders*, 12(2), 162-169. <https://doi.org/10.1177/1087054707299598>.
- Youngster, I., Sauk, J., Pindar, C., Wilson, R. G., Kaplan, J. L., Smith, M. B., Alm, E. J., Gevers, D., Russell, G. H., & Hohmann, E. L. (2014). Fecal microbiota transplant for relapsing clostridium difficile infection using a frozen inoculum from unrelated donors: A randomized, open-label, controlled pilot study. *Clinical Infectious Diseases*, 58(11), 1515-1522. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu135>.
- Ystrom, E., Gustavson, K., Brandlistuen, R. E., Knudsen, G. P., Magnus, P., Susser, E., Smith, G. D., Stoltenberg, C., Surén, P., Haberg, S. E., Hornig, M., Ian Lipkin, W., Nordeng, H., & Reichborn-Kjennerud, T. (2017). Prenatal exposure to acetaminophen and risk of ADHD. *Pediatrics*, 140(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3840>.
- Zeppa, S. D., Agostini, D., Gervasi, M., Annibalini, G., Amatori, S., Ferrini, F., Sisti, D., Piccoli, G., Barbieri, E., Sestili, P., & Stocchi, V. (2019). *Mutual Interactions among Exercise, Sport Supplements and Microbiota*. <https://doi.org/10.3390/nu12010017>.

- Zhang, M., Wang, C., Zhang, X., Song, H., & Li, Y. (2020). Association between exposure to air pollutants and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Environmental Health Research*. <https://doi.org/10.1080/09603123.2020.1745764>.
- Zheng, P., Zeng, B., Zhou, C., Liu, M., Fang, Z., Xu, X., Zeng, L., Chen, J., Fan, S., Du, X., Zhang, X., Yang, D., Yang, Y., Meng, H., Li, W., Melgiri, N. D., Licinio, J., Wei, H., & Xie, P. (2016). Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Molecular Psychiatry*, *21*(6), 786–796. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.44>.
- Zou, R., Xu, F., Wang, Y., Duan, M., Guo, M., Zhang, Q., Zhao, H., & Zheng, H. (2020). Changes in the Gut Microbiota of Children with Autism Spectrum Disorder. *Autism Research*, *13*(9), 1614–1625. <https://doi.org/10.1002/aur.2358>.
- Zulauf, C. A., Sprich, S. E., Safren, S. A., & Wilens, T. E. (2014). The Complicated Relationship Between Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorders HHS Public Access. *Curr Psychiatry Rep*, *16*(3), 436. <https://doi.org/10.1007/s11920-013-0436-6>.

# ANNEX

---



## ANNEX

### Publicacions d'altres treballs científics relacionats durant el període de desenvolupament de la tesi doctoral:

1. Rovira P, Demontis D, Sánchez-Mora C, Zayats T, Klein M, Mota NR, Weber H, Garcia-Martínez I, Pagerols M, Vilar-Ribó L, Arribas L, **Richarte V**, Corrales M, Fadeuilhe C, Bosch R, Martin GE, Almos P, Doyle AE, Grevet EH, Grimm O, Halmøy A, Hoogman M, Hutz M, Jacob CP, Kittel-Schneider S, Knappskog PM, Lundervold AJ, Rivero O, Rovaris DL, Salatino-Oliveira A, da Silva BS, Svirin E, Sprooten E, Strekalova T; ADHD Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; 23 and Me Research team, Arias-Vasquez A, Sonuga-Barke EJS, Asherson P, Bau CHD, Buitelaar JK, Cormand B, Faraone SV, Haavik J, Johansson SE, Kuntsi J, Larsson H, Lesch KP, Reif A, Rohde LA, Casas M, Børglum AD, Franke B, Ramos-Quiroga JA, Soler Artigas M, Ribasés M. Shared genetic background between children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2020 Sep;45(10):1617-1626. doi: 10.1038/s41386-020-0664-5. Epub 2020 Apr 12. PMID: 32279069; PMCID: PMC7419307.
2. Writing Committee for the Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; Autism Spectrum Disorder; Bipolar Disorder; Major Depressive Disorder; Obsessive-Compulsive Disorder; and Schizophrenia ENIGMA Working Groups, Patel Y, Parker N, Shin J, Howard D, French L, Thomopoulos SI, Pozzi E, Abe Y, Abé C, Anticevic A, Alda M, Aleman A, Alloza C, Alonso-Lana S, Ameis SH, Anagnostou E, McIntosh AA, Arango C, Arnold PD,

Asherson P, Assogna F, Auzias G, Ayesa-Arriola R, Bakker G, Banaj N, Banaschewski T, Bandeira CE, Baranov A, Bargalló N, Bau CHD, Baumeister S, Baune BT, Bellgrove MA, Benedetti F, Bertolino A, Boedhoe PSW, Boks M, Bollettini I, Del Mar Bonnin C, Borgers T, Borgwardt S, Brandeis D, Brennan BP, Bruggemann JM, Bülow R, Busatto GF, Calderoni S, Calhoun VD, Calvo R, Canales-Rodríguez EJ, Cannon DM, Carr VJ, Cascella N, Cercignani M, Chaim-Avancini TM, Christakou A, Coghill D, Conzelmann A, Crespo-Facorro B, Cubillo AI, Cullen KR, Cupertino RB, Daly E, Dannlowski U, Davey CG, Denys D, Deruelle C, Di Giorgio A, Dickie EW, Dima D, Dohm K, Ehrlich S, Ely BA, Erwin-Grabner T, Ethofer T, Fair DA, Fallgatter AJ, Faraone SV, Fatjó-Vilas M, Fedor JM, Fitzgerald KD, Ford JM, Frodl T, Fu CHY, Fullerton JM, Gabel MC, Glahn DC, Roberts G, Gogberashvili T, Goikolea JM, Gotlib IH, Goya-Maldonado R, Grabe HJ, Green MJ, Grevet EH, Groenewold NA, Grotegerd D, Gruber O, Gruner P, Guerrero-Pedraza A, Gur RE, Gur RC, Haar S, Haarman BCM, Haavik J, Hahn T, Hajek T, Harrison BJ, Harrison NA, Hartman CA, Whalley HC, Heslenfeld DJ, Hibar DP, Hilland E, Hirano Y, Ho TC, Hoekstra PJ, Hoekstra L, Hohmann S, Hong LE, Höschl C, Høvik MF, Howells FM, Nenadic I, Jalbrzikowski M, James AC, Janssen J, Jaspers-Fayer F, Xu J, Jonassen R, Karkashadze G, King JA, Kircher T, Kirschner M, Koch K, Kochunov P, Kohls G, Konrad K, Krämer B, Krug A, Kuntsi J, Kwon JS, Landén M, Landrø NI, Lazaro L, Lebedeva IS, Leehr EJ, Lera-Miguel S, Lesch KP, Lochner C, Louza MR, Luna B, Lundervold AJ, MacMaster FP, Maglanoc LA, Malpas CB, Portella MJ, Marsh R, Martyn FM, Mataix-Cols D, Mathalon DH, McCarthy H, McDonald C, McPhilemy G, Meinert S, Menchón JM, Minuzzi L, Mitchell PB, Moreno C, Morgado P, Murtatori F, Murphy CM, Murphy D, Mwangi B, Nabulsi L, Nakagawa A, Nakamae T, Namazova L, Narayanaswamy

- J, Jahanshad N, Nguyen DD, Nicolau R, O'Gorman Tuura RL, O'Hearn K, Oosterlaan J, Opel N, Ophoff RA, Oranje B, García de la Foz VO, Overs BJ, Paloyelis Y, Pantelis C, Parellada M, Pauli P, Picó-Pérez M, Picon FA, Piras F, Piras F, Plessen KJ, Pomarol-Clotet E, Preda A, Puig O, Quidé Y, Radua J, Ramos- Quiroga JA, Rasser PE, Rauer L, Reddy J, Redlich R, Reif A, Reneman L, Repple J, Retico A, **Richarte V**, Richter A, Rosa PGP, Rubia KK, Hashimoto R, Sacchet MD, Salvador R, Santonja J, Sarink K, Sarró S, Satterthwaite TD, Sawa A, Schall U, Schofield PR, Schranter A, Seitz J, Serpa MH, Setién-Suero E, Shaw P, Shook D, Silk TJ, Sim K, Simon S, Simpson HB, Singh A, Skoch A, Skokauskas N, Soares JC, Soreni N, Soriano-Mas C, Spalletta G, Spaniel F, Lawrie SM, Stern ER, Stewart SE, Takayanagi Y, Temmingh HS, Tolin DF, Tomecek D, Tordesillas-Gutiérrez D, Tosetti M, Uhlmann A, van Amelsvoort T, van der Wee NJA, van der Werff SJA, van Haren NEM, van Wingen GA, Vance A, Vázquez-Bourgon J, Vecchio D, Venkatasubramanian G, Vieta E, Vilarroya O, Vives-Gilabert Y, Voineskos AN, Völzke H, von Polier GG, Walton E, Weickert TW, Weickert CS, Weideman AS, Wittfeld K, Wolf DH, Wu MJ, Yang TT, Yang K, Yoncheva Y, Yun JY, Cheng Y, Zanetti MV, Ziegler GC, Franke B, Hoogman M, Buitelaar JK, van Rooij D, Andreassen OA, Ching CRK, Veltman DJ, Schmaal L, Stein DJ, van den Heuvel OA, Turner JA, van Erp TGM, Pausova Z, Thompson PM, Paus T. Virtual Histology of Cortical Thickness and Shared Neurobiology in 6 Psychiatric Disorders. *JAMA Psychiatry*. 2021 Jan 1;78(1):47-63. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2694. PMID: 32857118; PMCID: PMC7450410.
3. Rovira P, Sánchez-Mora C, Payerols M, **Richarte V**, Corrales M, Fadeuilhe C, Vilar-Ribó L, Arribas L, Shireby G, Hannon E, Mill J, Casas M, Ramos-Quiroga JA, Soler Artigas M, Ribasés M. Epigenome-wide association study of attention-deficit/



- hyperactivity disorder in adults. *Transl Psychiatry*. 2020 Jun 19;10(1):199. doi: 10.1038/s41398-020-0860-4. PMID: 32561708; PMCID: PMC7305172.
4. Mortimer N, Sánchez-Mora C, Rovira P, Vilar-Ribó L, **Richarte V**, Corrales M, Fadeuilhe C, Rivero O, Lesch KP, Casas M, Ramos-Quiroga JA, Artigas MS, Ribasés M. Transcriptome profiling in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020 Dec;41:160-166. doi:10.1016/j.euroneuro.2020.11.005. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33221139.
  5. Lugo J, Fadeuilhe C, Gisbert L, Setien I, Delgado M, Corrales M, **Richarte V**, Ramos-Quiroga JA. Sleep in adults with autism spectrum disorder and attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020 Sep;38:1-24. doi: 10.1016/j.euroneuro.2020.07.004. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32712061.
  6. Vilar-Ribó L, Sánchez-Mora C, Rovira P, **Richarte V**, Corrales M, Fadeuilhe C, Arribas L, Casas M, Ramos-Quiroga JA, Ribasés M, Soler Artigas M. Genetic overlap and causality between substance use disorder and attention-deficit and hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2020 Nov 27. doi: 10.1002/ajmg.b.32827. Epub ahead of print. PMID: 33244849.
  7. Pretus C, Picado M, Ramos-Quiroga A, Carmona S, **Richarte V**, Fauquet J, Vilarroya Ó. Presence of Distractor Improves Time Estimation Performance in an Adult ADHD Sample. *J Atten Disord*. 2020 Sep;24(11):1530-1537. doi:10.1177/1087054716648776. Epub 2016 May 16. PMID: 27185529.

8. Jiménez EC, Avella-Garcia C, Kustow J, Cubbin S, Corrales M, **Richarte V**, Esposito FL, Morata I, Perera A, Varela P, Cañete J, Faraone SV, Supèr H, Ramos-Quiroga JA. Eye Vergence Responses During an Attention Task in Adults With ADHD and Clinical Controls. *J Atten Disord*. 2020 Jan 20:1087054719897806. doi:10.1177/1087054719897806. PubMed PMID: 31959011
9. Pretus C, Marcos-Vidal L, Martínez-García M, Picado M, Ramos-Quiroga JA, **Richarte V**, Castellanos FX, Sepulcre J, Desco M, Vilarroya Ó, Carmona S. Stepwise functional connectivity reveals altered sensory-multimodal integration in medication-naïve adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp*. 2019 Nov 1;40(16):4645-4656. doi: 10.1002/hbm.24727. Epub 2019 Jul 19. PubMed PMID: 31322305.
10. Gisbert L, Vilar L, Rovira P, Sánchez-Mora C, Pagerols M, Garcia-Martínez I, **Richarte V**, Corrales M, Casas M, Ramos-Quiroga JA, Soler Artigas M, Ribasés M. Genome-wide analysis of emotional lability in adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019 May 10. pii: S0924-977X(19)30235-4. doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.04.004. PubMed PMID: 31085060
11. Arcos-Burgos M, Vélez JI, Martínez AF, Ribasés M, Ramos-Quiroga JA, Sánchez-Mora C, **Richarte V**, Roncero C, Cormand B, Fernández-Castillo N, Casas M, Lopera F, Pineda DA, Palacio JD, Acosta-López JE, Cervantes-Henriquez ML, Sánchez-Rojas MG, Puentes-Rozo PJ, Molina BSG; MTA Cooperative Group, Boden MT, Wallis D, Lidbury B, Newman S, Easteal S, Swanson J, Patel H, Volkow N, Acosta MT, Castellanos FX, de Leon J, Mastronardi CA, Muenke M. ADGRL3 (LPHN3) variants predict substance use disorder. *Transl Psychiatry*. 2019 Jan 29;9(1):42. doi: 10.1038/

s41398-019-0396-7. PubMed PMID: 30696812; PubMed Central PMCID: PMC6351584.

12. Soler Artigas M, Sánchez-Mora C, Rovira P, **Richarte V**, Garcia-Martínez I, Pagerols M, Demontis D, Stringer S; ADHD Group of the Psychiatric Genomics Consortium, International Cannabis Consortium, Vink JM, Børglum AD, Neale BM, Franke B, Faraone SV, Casas M, Ramos-Quiroga JA, Ribasés M. Attention-deficit/hyperactivity disorder and lifetime cannabis use: genetic overlap and causality. *Mol Psychiatry*. 2019 Jan 4. doi: 10.1038/s41380-018-0339-3. PubMed PMID: 30610198.
13. Sánchez-Mora C, Soler Artigas M, Garcia-Martínez I, Pagerols M, Rovira P, **Richarte V**, Corrales M, Fadeuilhe C, Padilla N, de la Cruz X, Franke B, Arias-Vásquez A, Casas M, Ramos-Quiroga JA, Ribasés M. Epigenetic signature for attention-deficit/hyperactivity disorder: identification of miR-26b-5p, miR-185-5p, and miR-191-5p as potential biomarkers in peripheral blood mononuclear cells. *Neuropsychopharmacology*. 2019 Apr;44(5):890-897. doi: 10.1038/s41386-018-0297-0. Epub 2018 Dec 19. PubMed PMID: 30568281; PubMed Central PMCID: PMC6461896.
14. Kooij JJS, Bijlenga D, Salerno L, Jaeschke R, Bitter I, Balázs J, Thome J, Dom G, Kasper S, Nunes Filipe C, Stes S, Mohr P, Leppämäki S, Casas Brugué M, Bobes J, Mccarthy JM, **Richarte V**, Kjems Philipsen A, Pehlivanidis A, Niemela A, Styr B, Semerci B, Bolea-Alamanac B, Edvinsson D, Baeyens D, Wynchank D, Sobanski E, Philipsen A, McNicholas F, Caci H, Mihailescu I, Manor I, Dobrescu I, Krause J, Fayyad J, Ramos-Quiroga JA, Foeken K, Rad F, Adamou M, Ohlmeier M, FitzgeraldM, Gill M, Lensing M, Motavalli Mukaddes N, Brudkiewicz P, Gustafsson P, Tani P, mOswald P, Carpentier PJ, De Rossi P, Delorme R, Markovska Simoska S, Pallanti S,

- Young S, Bejerot S, Lehtonen T, Kustow J, Müller-Sedgwick U, Hirvikoski T, Pironti V, Ginsberg Y, Félegeházy Z, Garcia-Portilla MP, Asherson P. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *Eur Psychiatry*. 2019 Feb;56:14-34. doi: 10.1016/j.eurpsy.2018.11.001. Epub 2018 Nov 16. PubMed PMID: 30453134.
15. Gisbert L, **Richarte V**, Corrales M, Ibáñez P, Bosch R, Bellina M, Fadeuilhe C, Casas M, Ramos-Quiroga JA. The Relationship Between Neuropsychological Deficits and Emotional Lability in Adults With ADHD. *J Atten Disord*. 2019 Oct;23(12):1514-1525. doi: 10.1177/1087054718780323. Epub 2018 Jun 12. PubMed PMID: 29890879.
  16. Pretus C, Picado M, Ramos-Quiroga JA, Carmona S, **Richarte V**, Fauquet J, Vilarroya Ó. Just-in-time response to reward as a function of ADHD symptom severity. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018 Sep;72(9):731-740. doi:10.1111/pcn.12689. Epub 2018 Jul 2. PubMed PMID: 29888833.
  17. Pagerols M, **Richarte V**, Sánchez-Mora C, Rovira P, Soler Artigas M, Garcia-Martínez I, Calvo-Sánchez E, Corrales M, da Silva BS, Mota NR, Victor MM, Rohde LA, Grevet EH, Bau CHD, Cormand B, Casas M, Ramos-Quiroga JA, Ribasés M. Integrative genomic analysis of methylphenidate response in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Sci Rep*. 2018 Jan 30;8(1):1881. doi: 10.1038/s41598-018-20194-7. PubMed PMID: 29382897; PubMed Central PMCID: PMC5789875.
  18. Torres I, Sole B, Corrales M, Jiménez E, Rotger S, Serra-Pla JF, Forcada I, **Richarte V**, Mora E, Jacas C, Gómez N, Mur M, Colom F, Vieta E, Casas M, Martinez-Aran A, Goikolea JM, Ramos-Quiroga JA. Are patients with bipolar disorder and comorbid attention-deficit hyperactivity disorder more neurocognitively impaired? *Bipolar Disord*. 2017 Sep 21.

- doi: 10.1111/bdi.12540. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28941032.
19. Pretus C, Ramos-Quiroga JA, **Richarte V**, Corrales M, Picado M, Carmona S, Vilarroya Ó. Time and psychostimulants: Opposing long-term structural effects in the adult ADHD brain. A longitudinal MR study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017 Nov 9. pii: S0924-977X(17)30981-1. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.10.035. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29129558.
  20. Gisbert L, **Richarte V**, Corrales M, Ibáñez P, Bosch R, Casas M, Ramos-Quiroga JA. The Impact of Emotional Lability Symptoms During Childhood in Adults With ADHD. *J Atten Disord*. 2017 Jul 1:1087054717719534. doi: 10.1177/1087054717719534. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28760090.
  21. Garcia-Martínez I, Sánchez-Mora C, Soler Artigas M, Rovira P, Pagerols M, Corrales M, Calvo-Sánchez E, **Richarte V**, Bustamante M, Sunyer J, Cormand B, Casas M, Ramos-Quiroga JA, Ribasés M. Gene-wide Association Study Reveals RNF122 Ubiquitin Ligase as a Novel Susceptibility Gene for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Sci Rep*. 2017 Jul 14;7(1):5407. doi: 10.1038/s41598-017-05514-7. PubMed PMID: 28710364; PubMed Central PMCID: PMC5511183.
  22. Corominas-Roso M, Armario A, Palomar G, Corrales M, Carrasco J, **Richarte V**, Ferrer R, Casas M, Ramos-Quiroga JA. IL-6 and TNF- $\alpha$  in unmedicated adults with ADHD: Relationship to cortisol awakening response. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 May;79:67-73. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.02.017. Epub 2017 Feb 20. PubMed PMID: 28262601.
  23. Serra-Pla JF, Pozuelo M, **Richarte V**, Corrales M, Ibanez P, Bellina M, Vidal R, Calvo E, Casas M, Ramos-Quiroga JA.

- [Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults using virtual reality through a mindfulness programme]. *Rev Neurol*. 2017 Feb 24;64(s01):S117-S122. Spanish. PubMed PMID: 28256698.
24. Zayats T, Jacobsen KK, Kleppe R, Jacob CP, Kittel-Schneider S, Ribasés M, Ramos-Quiroga JA, **Richarte V**, Casas M, Mota NR, Grevet EH, Klein M, Corominas J, Bralten J, Galesloot T, Vasquez AA, Herms S, Forstner AJ, Larsson H, Breen G, Asherson P, Gross-Lesch S, Lesch KP, Cichon S, Gabrielsen MB, Holmen OL, Bau CH, Buitelaar J, Kiemeneys L, Faraone SV, Cormand B, Franke B, Reif A, Haavik J, Johansson S. Exome chip analyses in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Transl Psychiatry*. 2016 Oct 18;6(10):e923. doi: 10.1038/tp.2016.196. PubMed PMID: 27754487; PubMed Central PMCID: PMC5315553.
  25. Ramos-Quiroga JA, Nasillo V, **Richarte V**, Corrales M, Palma F, Ibáñez P, Michelsen M, Van de Glind G, Casas M, Kooij JJ. Criteria and Concurrent Validity of DIVA 2.0: A Semi-Structured Diagnostic Interview for Adult ADHD. *J Atten Disord*. 2019 Aug;23(10):1126-1135. doi: 10.1177/1087054716646451. Epub 2016 Apr 28. PubMed PMID: 27125994.
  26. Fadeuilhe C, Daigre C, **Richarte V**, Grau-López L, Palma-Álvarez RF, Corrales M, Ramos-Quiroga JA. Insomnia Disorder in Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Patients: Clinical, Comorbidity, and Treatment Correlates. *Front Psychiatry*. 2021 May 26;12:663889. doi: 10.3389/fpsy.2021.663889. PMID: 34122179; PMCID: PMC8187558.

## ADHD Rating Scale

Si us plau, encercli al costat de cada ítem l'opció que millor descriu el seu comportament **en els últims 6 mesos**.

		Mai o gairebé mai	Algunes vegades	Freqüentment	Molt freqüentment
1	Al fer la meua feina no aconseguixo fixar la meua atenció als detalls o faig errades per descuit	0	1	2	3
2	Moc les mans o els peus o em bellugo constantment en el meu seient	0	1	2	3
3	Tinc dificultats per mantenir la meua atenció en les tasques o en les activitats d'oci	0	1	2	3
4	M'aixeco del seient en situacions on s'espera que estigui assentat	0	1	2	3
5	No paro atenció quan em parlen directament	0	1	2	3
6	Em sento inquiet	0	1	2	3
7	No segueixo instruccions de principi a fi i no finalitzo la feina assignada	0	1	2	3
8	Tinc dificultats per portar a terme activitats en el meu temps lliure de forma calmada o per fer coses divertides tranquil·lament	0	1	2	3
9	Tinc dificultat per a organitzar les tasques i les activitats	0	1	2	3
10	Em sento com si tingués que «moure'm continuament» o «com si m'enpenyés un motor»	0	1	2	3
11	Em disgusta, evito o sóc reticent a dur a terme feines que requereixen esforç mental sostingut	0	1	2	3
12	Parlo en excés	0	1	2	3

		Mai o gairebé mai	Algunes vegades	Freqüentment	Molt freqüentment
13	Perdo coses que són necessàries per a dur a terme les meves tasques o activitats	0	1	2	3
14	Contesto abruptament abans de que els altres acabin de fer-me la pregunta	0	1	2	3
15	Em distrec fàcilment	0	1	2	3
16	Tinc dificultat per esperar el meu torn	0	1	2	3
17	Sóc oblidadís en les activitats diàries	0	1	2	3
18	Interrumpeixo als altres o em fico en assumptes dels altres	0	1	2	3

**TOTAL:** \_\_\_\_\_







